

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1932-1933. — N° 85

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Faculté de Médecine de Lyon (Professeur M. FAVRE).

**LA GRANULOMATOSE MALIGNE
DE TALTAUF-STERNBERG
ET SES LIMITES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 30 novembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ALBERT GUICHARD

Interne des Hôpitaux

Préparateur d'Anatomie pathologique à la Faculté

Né à Lyon, le 17 Novembre 1906

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. Patissier

—
1932

**La granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg
et ses limites.**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1932-1933. — N° 85

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Faculté de Médecine de Lyon (Professeur M. FAVRE).

**LA GRANULOMATOSE MALIGNE
DE PALTAUF-STERNBERG
ET SES LIMITES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 30 novembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ALBERT GUICHARD

Interne des Hôpitaux

Préparateur d'Anatomie pathologique à la Faculté

Né à Lyon, le 17 Novembre 1906



IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. Patissier

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire ...	L. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
	VORON
	X. (BONNET, agrégé chargé de cours).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET
Clinique des maladies des voies urinaires	GAYET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVE-JOSSERAND
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	COURMONT
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	FLORENCE
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	MANCEAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie externe	LERICHE
Pathologie interne	FROMENT
Pathologie et Thérapeutique générales	CADE
Anatomie pathologique	FAVRE
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie ..	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE MARTIN
Hygiène	ROCHAIX
Thérapeutique	SAVY
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	DECHAUME	GUILLEMINET
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REBATTU Ch.
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	REVOL Ch.
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	ENSELME Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	SEDALLIAN Ch.
DUMAS	GATE		

Examineurs de la Thèse :

M. PAVIOT, *Président*

MM. FAVRE, J. CHALIER, J.-F. MARTIN, *Assesseurs.*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En faible hommage de reconnaissance pour tout ce que je leur dois.

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT

*Nous avons eu l'honneur d'être
son interne et d'avoir pu travailler
sous sa direction éclairée.*

*Nous avons toujours trouvé au-
près de lui, l'accueil le plus aima-
ble, des encouragements précieux
et une bienveillante indulgence,
qu'il confirme aujourd'hui, en ac-
ceptant de bien vouloir présider
notre jury de thèse.*

*Nous l'en remercions et le prions
d'accepter l'hommage de notre pro-
fonde gratitude et de nos senti-
ments les plus respectueux.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

Du temps passé à son laboratoire et dans son service de l'Hôtel-Dieu, il nous restera l'impression la plus durable. Là, nous avons pu entrevoir la profondeur de sa pensée, sous le charme de sa conversation et de son esprit. Pussions-nous avoir profité de cet enseignement si vivant, si passionné de la recherche, en même temps que rigoureusement scientifique.

Ce travail n'est que le fruit de ses patientes études et de sa grande autorité en anatomie pathologique.

Pour toutes les marques d'intérêt qu'il nous a données et les sentiments d'affection qu'il nous a inspirés, nous le prions d'accepter l'hommage de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHALIER

Nous devons beaucoup à son sens clinique avisé et prudent, et à son expérience en pathologie infectieuse. Nous avons été très touché de la cordialité de son accueil, plein d'une sollicitude éclairée pour ses élèves. Son nom restera également associé dans notre esprit, à la date d'un concours d'internat et au souvenir si intéressant d'un semestre hospitalier. Nous tenons à l'assurer de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. F. MARTIN

Il nous conseilla d'entrer au laboratoire d'anatomie pathologique, où il s'est toujours montré pour nous, un Maître bienveillant et attentif. Nous n'oublierons pas l'aimable simplicité de son abord et les témoignages d'intérêt qu'il nous a donnés. Qu'il trouve ici, avec nos remerciements, l'expression de nos respectueux sentiments.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DELORE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COTTE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PATEL.

MONSIEUR LE DOCTEUR BÉRIEL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉRARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT.

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR GRAVIER.

MONSIEUR LE DOCTEUR PALLASSE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHALIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT.

A MES MAITRES

AU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARTIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DECHAUME.

Nous remercions bien vivement M. le Docteur CROIZAT, de l'aide qu'il nous a apportée dans la rédaction de cette thèse et de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

Introduction

Nous tenons tout particulièrement à remercier ici, notre Maître, Monsieur le Professeur Favre, d'avoir bien voulu nous confier, pour cette thèse, un sujet qui l'intéresse depuis plus de vingt ans, et auquel il a consacré de remarquables travaux, qui font actuellement autorité. Ce sont, en quelque sorte, ses idées personnelles que nous rapportons ici et notre plaisir serait grand, si nous avions réussi à les développer fidèlement.

Nous n'avons pas l'intention d'envisager, dans ce travail, le problème de l'agent pathogène de la granulomatoïse maligne : car il s'agit d'une question encore à l'étude et sur laquelle nous ne possédons personnellement aucun document particulier. Nous serons également bref sur les caractères anatomo-cliniques de l'affection, auxquels MM. Favre et Croizat viennent de consacrer un important rapport, à la réunion plénière de la Société Anatomique de Paris d'octobre 1931.

Mais le but de cette thèse est d'ordre plus général : il vise, avant tout, à l'examen critique des diverses observations qui ont été publiées sous le titre de formes anormales de la granulomatoïse maligne, et dont le nombre, exagérément multiplié, risquerait en quelque sorte d'aboutir à un démembrement de l'affection. Cette question

des granulomatoses malignes atypiques nous a entraîné fort loin : elle nous a conduit à envisager la maladie de Sternberg dans ses rapports, ses associations possibles avec certaines affections voisines et nous avons été progressivement amené à essayer de tracer ses limites. Mais la démarcation de ces processus n'est pas toujours aisée : certains d'entre eux manquent, en effet, de caractères précis ; il en est d'autres qui suscitent des interprétations variables ; il s'agit d'ailleurs là d'une étude très vaste, qui ne saurait avoir la prétention d'être complète et qui, touchant à la nature même de la granulomatose maligne, rejoint la pathologie du système réticulo-endothélial.

Les conceptions récentes sur cet appareil ont en effet singulièrement agrandi le domaine de la maladie de Paltauf-Sternberg, qui ne peut plus être considérée comme une affection des seuls tissus lymphoïdes, mais qui se révèle capable d'atteindre le mésenchyme tout entier : aussi avons-nous préféré au terme de « lympho-granulomatose », celui de « granulomatose maligne » qui nous semble plus conforme aux faits. Tout se passe, en effet, comme si le virus pathogène de l'affection possédait une affinité spéciale pour le tissu réticulo-endothélial, dans lequel il ferait renaître les propriétés du mésenchyme embryonnaire. Le granulome malin partage ce pouvoir de rénovation, avec certaines « maladies voisines » réticulo-endothéliales, dont les unes sont relativement définies, et dont les autres, de connaissance récente, attendent encore leur classement nosologique. A l'étude de ces réactions morbides se rattache la question des granulomatoses atypiques.

De toutes ces considérations générales, nous pouvons maintenant dégager les traits principaux qui vont servir de cadre à ce travail.

Nous rappellerons brièvement au début, les principaux caractères anatomo-cliniques généraux qui, en l'absence d'un critère étiologique démontré, font de la granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg, une entité morbide autonome.

Puis, dans une seconde partie, surtout consacrée à la clinique, nous passerons en revue les différentes formes, que l'on a décrites, de la granulomatose maligne et parmi lesquelles nous retiendrons les seules formes dites d'inoculation.

La dernière partie est d'un intérêt surtout histologique : elle nous permettra de considérer la granulomatose maligne en tant qu'affection du système réticulo-endothélial et dans ses relations avec les principales maladies de cet appareil.

PREMIÈRE PARTIE

**Caractères anatomo-cliniques
généraux
de la granulomatose maligne.**

Nous croyons qu'avant d'étudier les limites et les formes anormales de la maladie de Paltauf-Sternberg, il est utile de rappeler les grands traits de l'affection, telle qu'elle se comporte classiquement.

A défaut d'une étiologie certaine, la granulomatose maligne ne peut être mieux précisée que par ses caractères anatomo-cliniques généraux; sa formule histologique reste le meilleur critère, et, aujourd'hui, comme au temps de Trousseau, l'affection rentre dans le groupe clinique des lymphadénies, dont elle émerge cependant avec une physionomie spéciale, que nous étudierons tout d'abord.

PREMIER CHAPITRE

Les caractères cliniques de la granulomatose maligne : l'adénie éosinophilique prurigène.

Si la granulomatose maligne est essentiellement une « adénie », ses localisations viscérales ne sont pas négligeables ; certains les estiment plus fréquentes depuis l'avènement de la radiothérapie, qui a certainement modifié l'évolution clinique de l'affection. Mais, sous une physionomie changeante, la maladie de Sternberg possède quelques traits, qui la font souvent reconnaître au premier coup d'œil : le qualificatif d'adénie éosinophilique prurigène, proposé par Monsieur le Professeur Favre, résume bien ses grands symptômes majeurs et possède une valeur diagnostique de premier ordre.

I. — Période de début.

Une adénopathie constatée par hasard, plus rarement une localisation viscérale, sont les premiers signes de l'affection, quoique les malades présentent souvent, depuis longtemps, une fatigabilité particulière, coexistant avec un amaigrissement prononcé et une pâleur spéciale du visage. A lire les observations publiées, à interroger soigneusement les sujets, on se convainc de la fréquence de telles altérations de l'état général, dans le début réel de la granulomatose maligne.

II. — Période d'état.

Les grands symptômes majeurs font leur apparition et la maladie se caractérise alors.

1) *L'adénie* et la *splénomégalie* : les ganglions carotidiens sont d'habitude les premiers atteints. Puis l'extension se fait aux autres carrefours lymphatiques, de façon successive et asymétrique. Quand les adénopathies axillaires paraissent primitives, elles coïncident souvent avec une masse médiastinale déjà volumineuse. Les ganglions inguinaux sont parfois pris les premiers et dans un cas que nous venons d'observer, leur hypertrophie fut précédée de signes abdominaux et digestifs très marqués.

Les ganglions superficiels ne sont pas toujours durs et isolés ; ils peuvent se fusionner en masses volumineuses,

et adhérer à la peau qui prend alors un aspect inflammatoire. Ils sont souvent le siège de douleurs lancinantes qui ne laissent aucun répit aux malades. Ils ne se fistulisent qu'exceptionnellement.

L'hypertrophie de la rate marche de pair avec celle des ganglions. Le plus souvent appréciable à la palpation et presque toujours percutable, la splénomégalie de la granulomatose maligne reste, en général, discrète. Elle peut être le siège de douleurs spontanées assez vives.

2) La *fièvre* et les *signes généraux* : l'altération de l'état général, qui peut précéder les adénopathies, va en augmentant au cours de l'évolution de la maladie, subissant des recrudescences pendant les poussées évolutives et après des séances radiothérapiques trop poussées.

La fièvre possède une grosse valeur diagnostique; on a voulu ramener les courbes thermiques de la granulomatose maligne à plusieurs types schématiques. En réalité, par leur irrégularité, elles échappent à toute description; fréquemment calquées sur les poussées évolutives et les paroxysmes douloureux ganglionnaires, elles suivent quelquefois les irradiations, sous forme de clochers aigus et transitoires. Rares sont les cas de granulome malin qui restent apyrétiques d'une façon absolue, durant toute leur évolution.

3) *Les modifications hématologiques : l'éosinophilie sanguine*. L'éosinophilie sanguine est une des marques les plus spéciales de la granulomatose maligne : en général discrète, sujette à des variations brusques, elle demande à être étudiée sur une longue échelle et l'on ne

saurait conclure à son absence, du résultat négatif d'un seul examen.

Les autres modifications de la formule hématologique présentent, du fait de leur constance, un certain intérêt : à côté d'une leucocytose moyenne et d'une certaine polynucléose neutrophile, qui sont habituelles et régulièrement progressives, s'observe la lymphopénie. Ces bouleversements de l'équilibre leucocytaire du sang sont de règle dans la maladie de Sternberg, à la période d'état tout au moins. Mais ils sont communs à beaucoup de processus infectieux et sont loin de posséder la haute valeur diagnostique de l'éosinophilie.

Il peut exister en outre, au cours de la granulomatose maligne, une légère réaction myéloïde du sang qu'il serait important de rechercher de façon systématique, ainsi qu'une monocytose parfois assez élevée, et que l'on peut rencontrer soit à la période de début, soit à la période d'état, quelquefois sous forme de poussées intermittentes. Ces faits n'ont pas, à notre avis, suffisamment retenu l'attention des auteurs. Leur signification est grande et nous en reparlerons plus loin.

4) *Le prurit*. M. le Professeur Favre a montré la haute valeur diagnostique de ce signe, dans le granulome malin, et sa rareté dans les autres lymphadénies ; les 16 observations, autrefois réunies par Dubreuilh, dans son mémoire sur le prurigo lymphadénique, appartiennent en réalité à la maladie de Sternberg.

Constituant parfois un des troubles fonctionnels les plus pénibles pour le malade, le prurit est souvent, pour le médecin, un des signes les plus originaux de la gra-

nulomatose maligne. En effet, ainsi que l'écrivait M. le Professeur Favre : « le prurit et le prurigo s'observent dans 70 pour 100 des cas de granulome malin, à la condition qu'on veuille tenir compte des manifestations passagères et de prurits légers, et qu'on consente à ne pas tirer de conclusion d'une seule observation fortuite, mais à ne se prononcer qu'après avoir suivi la maladie dans le temps ». Le prurit n'est en effet, souvent, qu'une manifestation tardive, au cours de la maladie de Sternberg.

III. — Evolution.

L'évolution générale de la maladie se fait de façon capricieuse ; les masses ganglionnaires arrivent à disparaître dans les zones primitivement atteintes, alors que d'autres territoires subissent une véritable éclosion de tumeurs lymphatiques. De même que ces évolutions locales, successives et alternées, on observe, au cours de la marche de l'affection, des poussées intermittentes d'éosinophiles, l'instabilité du prurit qui, sans cesse, « va et vient » (Rolleston), la variabilité des signes généraux, tous phénomènes qui sont dans l'essence même de la maladie.

IV. — Valeur diagnostique du syndrome clinique.

On a objecté à l'expression d'adénie éosinophilique prurigène, de venir compliquer une terminologie déjà

trop riche, pour désigner une même maladie. En réalité, cette dénomination concerne les seuls caractères cliniques du granulome malin ; elle a l'avantage de fixer l'attention sur la valeur diagnostique de deux symptômes, tels que l'éosinophilie et le prurit, que les auteurs sont actuellement unanimes à ranger parmi les grands signes majeurs de l'affection.

Sans doute, ceux-ci ne sont-ils pas toujours présents, tous à la fois. Certains se caractérisent par l'intermittence de leur évolution, leur cessation ou leur réapparition brusque. Et les cas où ils font défaut pendant toute la durée de la maladie restent, malgré tout, exceptionnels.

Certes, aucun de ces grands signes majeurs ne possède en lui-même une valeur absolue. Ils peuvent individuellement accompagner une foule d'affections autres que la granulomatose maligne ; mais dans cette maladie, ils se complètent l'un l'autre et se fortifient par leur association ; nulle part ailleurs, leur réunion n'est aussi fréquente et ne s'impose avec une pareille force, au premier plan de la scène clinique.

L'observation, que MM. Puech, Vidal et Anselme-Martin viennent de publier, concernerait un cas d' « adénie éosinophilique prurigène, symptomatique de tuberculose ». Mais, dans ce cas, malgré la splénomégalie, il s'agissait d'une micropolyadénopathie généralisée, ne ressemblant en rien aux masses ganglionnaires d'une « adénie » véritable et l'autopsie ne fut pas pratiquée. Quoi qu'il en soit, cette observation reste isolée et nous ne croyons pas qu'elle puisse entamer la valeur diagnostique incontestable de l'éosinophilie et du prurit dans la gra-

nulomatose maligne. Ces deux derniers symptômes possèdent, notamment, une importance considérable quand l'affection, épargnant le système ganglionnaire superficiel, envahit les organes profonds. C'est alors l'éosinophilie et le prurit qui établissent un trait d'union entre les diverses localisations extra-ganglionnaires pures, paraissant quelque peu aberrantes, de la maladie de Paltauf-Sternberg.

A côté de son syndrome clinique particulier, la granulomatose maligne possède une formule histologique plus encore caractéristique.

DEUXIÈME CHAPITRE

Les caractères histologiques de la granulomatose maligne.

Du fait de la généralisation des biopsies ganglionnaires qui sont aujourd'hui journellement pratiquées, la formule histologique du granulome malin prend une importance spéciale. Mais l'architecture de la lésion est de style composite : le nombre de ses éléments constitutants, leurs transformations successives, réversibles et cycliques, ont jeté pendant longtemps, sur le granulome malin, un certain air de complexité qui en a rendu l'étude si difficile. L'aspect « bigarré » du nodule pathologique est réalisé par une riche population cellulaire, vivant dans les mailles d'un tissu conjonctif local modifié, lui aussi, par le virus du granulome.

Nous commencerons donc par envisager brièvement chacun de ces éléments composants, en insistant davantage sur certains d'entre eux qui possèdent, à notre avis, une valeur diagnostique importante. Il nous sera possi-

ble alors, de reconstituer le nodule granulomateux et d'en faire une étude synthétique.

I. — Etude analytique des éléments histologiques du granulome malin.

Le nombre des éléments composant le nodule pathologique est considérable dans le granulome malin, où, suivant l'expression de P. Masson, « tous les éléments des tissus de granulation semblent s'être donné rendez-vous ». Nous pensons qu'il serait plus actuel de dire, que l'affection réunit, dans ses lésions, tous les éléments d'origine et de nature conjonctives. Vu leur quantité, nous ne pouvons que les envisager dans une rapide étude diagnostique de laquelle sera bannie toute considération d'histogénèse.

1) *Les éléments cellulaires* qui vivent dans le tissu connectif local du nodule granulomateux, sont des plus variés.

Les *lymphocytes* y sont constants, groupés en nids ou en colonnes et leur morphologie ne diffère pas de ce qu'elle est normalement.

Toutes les sortes de *cellules plasmatiques*, que MM. Favre et Dubreuil ont décrites dans le tissu conjonctif, se retrouvent dans le granulome malin. A côté des plasmocytes ordinaires, s'y rencontrent de volumineuses plasmazellen binucléées, des éléments plasmatiques à granulations éosinophiles, à boules oxyphiles et à corps de Russell, qui établissent une transition avec les *cellules éosinophiles* dont l'abondance et les variétés

sont très spéciales au granulome malin : on les aperçoit facilement, tranchant par leur couleur éclatante, sur le fond des préparations ; à côté de quelques polynucléaires éosinophiles, se voient surtout des plasmocytes oxyphiles, particulièrement nombreux, et de rares éléments mononucléés de signification myélocytaire.

Les *mastzellen* sont rares et dénués de valeur diagnostique (Introzzi) dans le granulome malin.

Les *polynucléaires neutrophiles* y sont fréquents et gardent leur aspect habituel ; mais nous les avons vus fréquemment plus volumineux que normalement, pourvus d'un noyau polysegmenté, qui se colore mal et émet des prolongements multiples, en épines, en pointes, en massues. Ces éléments, identiques aux pléocaryocytes de Pittalunga, ont été rencontrés également par Carballo dans le granulome malin. Ils auraient la valeur d'éléments dégénérés et cependant ils ne nous ont pas paru plus fréquents au voisinage des foyers de nécrose.

On a signalé également dans le nodule pathologique, des *myélocytes*, des *globules rouges nucléés* : difficiles à mettre en évidence, ils ont peu d'importance diagnostique. Leur signification générale est grande au contraire, et nous les retrouverons ultérieurement.

2) A côté de ces éléments, il faut faire une place à part à un type cellulaire qui possède une grande valeur pour le diagnostic du granulome malin : la morphologie de la *cellule de Sternberg* est actuellement bien connue et nous insisterons seulement sur son nucléole métachromatique, sur ses formes de dégénérescence qui sans cesse côtoient des formes jeunes et moins évoluées. Nous retrouverons d'ailleurs plus loin cet élément spécial

que l'on a voulu considérer parfois comme absolument caractéristique des lésions de la granulomatose maligne, et dont la nature est diversement envisagée par les auteurs.

3) Toutes ces cellules se logent au sein d'un *tissu matriciel*, d'origine conjonctive, mais modifié par le virus du granulome malin. Nous ne ferons que signaler ici la présence d'histiocytes et de figures de tuméfaction des cellules réticulaires ou endothéliales, les amas de fibroblastes qui conduisent à la production de tissu conjonctif adulte et même d'une réaction scléreuse, particulièrement importante. Nous mentionnerons également les foyers de nécrose tissulaire, la dégénérescence lipidique de la trame, aboutissant à de vraies plages xanthomateuses, plus ou moins riches en cristaux de cholestérine, les nécroses fibrinoïdes que nous avons crues spéciales au granulome malin et que le Prof. Favre vient de rencontrer dans les lésions de la poradénite inguinale.

II. — Valeur diagnostique des principaux constituants du granulome malin.

L'éosinophilie cellulaire. — La fibrose.

La cellule de Sternberg.

Parmi tous les éléments histologiques que nous venons d'énumérer, il en est certains dont la valeur diagnostique est plus grande et mérite une description spéciale: l'importance de l'éosinophilie tissulaire est admise par tous, alors que l'on discute encore pour la cellule de

Sternberg et que la réaction fibreuse du granulome n'a pas été jusqu'ici, suffisamment retenue.

1) L'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE est un élément de premier plan dans le diagnostic histologique du granulome malin ; observée aux premiers stades réactionnels du ganglion (Colrat), elle se confirme ultérieurement et peut devenir considérable. En 1914, M. le Professeur Favre montrait déjà son importance, ses variations et ses rapports avec l'éosinophilie sanguine. Caussade y est revenu récemment. Elle est certainement plus fréquente qu'on ne croit ; quand elle est discrète, de très bonnes fixations et des différenciations poussées, des colorations par la méthode panoptique, des frottis par impression du ganglion prélevé sont souvent nécessaires pour la mettre en évidence.

Elle coexiste souvent avec l'éosinophilie sanguine (Micheli) ; elle peut en être dissociée (Widal et Lesné, Hirschfeld, Favre et Santy, Carmona, Née et Cailliau). Nous l'avons vue, récemment, concorder avec une éosinophilie pleurale, qui variait elle-même de 8 à 20 %.

Elle n'est cependant pas spéciale au granulome malin : on l'a signalée dans certaines adénites infectieuses (diphtérie, scarlatine : Longcope, Colrat), dans certains sarcomes (Barbano, Feldbauch, Taylor, Coyon et Claret). Certains néoplasmes s'accompagnent d'une stroma-réaction particulièrement riche en cellules acidophiles et l'on a décrit des « granulomes à éosinophiles ».

Quoi qu'il en soit, ce ne sont là que des faits isolés et l'on peut dire que, nulle part, l'éosinophilie tissulaire n'est aussi fréquente que dans le granulome malin, nulle

part, elle ne fait davantage partie intégrante du tissu pathologique.

2) LA FIBROSE ET LA SCLÉROSE DANS LE GRANULOME MALIN.

La réaction fibreuse du granulome malin possède un intérêt diagnostique certain. Signalée déjà par Colrat, elle n'a pas encore, à notre avis, acquis la place qu'elle mérite et nous croyons utile d'insister sur son importance. Disons de suite, que cette production fibreuse, quoique exagérée et accélérée par la radiothérapie, n'est pas créée par elle et constitue, au contraire, un processus normal de la maladie.

Elle aboutit souvent à une diminution spontanée du volume des ganglions ; engainant le pancréas (Sloboziano), les surrénales, le plexus solaire dans une capsule fibreuse, elle peut aboutir à un véritable ficelage du foie et à la rétraction d'autres organes.

Mais c'est au point de vue microscopique surtout qu'elle est importante ; après Colrat, les auteurs sont peu nombreux à l'avoir signalée ; mentionnons cependant Caussade et Surmont, Née et Cailliau : ces derniers distinguent une sclérose hypertrophique, active, et une sclérose atrophique et rétractile, éteinte. Curtis et Doumer proposent même pour le granulome malin, le terme de « fibro-granulomatose ». MM. Favre et Croizat se sont attachés à l'étude de cette réaction sclérogène que mentionnent également Cornil et Rouslacroix.

Elle existe dès le début du granulome mais n'atteint son plein développement qu'à une phase tardive de l'affection :

a) *Cette fibrose précocē* avait été vue et signalée par Colrat ; de même, Curtis et Doumer, au voisinage de no-

dules granulomateux évolués de la rate, ont étudié par la coloration de Rio del Hortege, l'hyperplasie naissante du réticulum qui, subissant un début de transformation collagène, ferait place à une véritable sclérose maculaire initiale ».

Nous avons observé ces faits, de façon particulièrement nette, dans les ganglions prélevés par biopsie, à un stade tout initial de la maladie : la capsule ganglionnaire est légèrement épaissie; mais surtout se manifeste déjà un processus de *fibrose tramulaire* généralisée, le squelette ganglionnaire s'accroît, sous forme d'une résille, qui s'épaissit progressivement et disparaît devant une sclérose fine, trabéculaire, du parenchyme. Les colorations électives du collagène mettent très nettement en évidence, cette *sclérose pennicillée* qui nous a paru très spéciale au granulome malin et qui s'accompagne souvent d'une réaction connexe de tuméfaction des cellules réticulaires. D'autres fois, on aperçoit sur la nappe lymphoïde, déjà uniformisée, du ganglion, des pinceaux de tissu conjonctif hyalin, nettement plus larges et plus épais, irréguliers, prenant mal les colorants et se teintant en rose pâle par l'éosine.

Un tel processus indique une tendance particulière du virus granulomateux qui manifeste son action, par l'évolution parallèle d'un épaississement de la trame et d'une multiplication des éléments cellulaires libres. Outre cette signification générale, la réaction scléreuse est facile à constater au début du granulome, à un stade où les lésions sont difficiles à interpréter et elle peut alors emporter la conviction. Elle n'atteint ordinairement pas un tel degré dans les hyperplasies lymphoïdes

infectieuses ou autres. « Dans le granulome malin, la sclérose est toujours plus marquée que dans n'importe quelle autre lymphadénie; disait Colrat : c'est un élément de diagnostic histologique de premier ordre ».

b) *La sclérose tardive* est aussi caractéristique de l'affection : massive et dense, elle se présente alors sous forme d'épaisses travées sillonnant et découpant les nodules pathologiques. Ailleurs, elle constitue des plages scléreuses, de grande étendue, contenant quelquefois à leur intérieur, des vaisseaux à paroi épaisse et à lumière oblitérée. Ici, de larges trousseaux rubannés prennent un aspect tourbillonnant, ébauchant vaguement l'allure spiralée, propre à certains sarcomes ; là, ils serpentent, plus ou moins onduleux, et aboutissent plus loin à des plages irrégulières ou à des nodules discoïdes.

Mais cette sclérose n'est jamais totale et, après avoir parcouru quelques champs microscopiques, il est toujours possible d'y déceler quelques éléments cellulaires ; ce peuvent être des nodules granulomateux à formule histologique habituelle, encadrés de tous côtés par la fibrose, qui, aux alentours, peut contenir des cellules de Sternberg isolées ou groupées en amas. Plus loin, au milieu de ces plages désertes, se retrouvent disséminés, des nodules, des infiltrations cellulaires, qui, se disposant parfois en file dans les étroits espaces interconnectifs, rappellent tout à fait les vestiges d'un tissu d'inflammation, progressivement envahi et étouffé par la sclérose.

Ces traînées cellulaires sont essentiellement constituées de plasmocytes. Beaucoup d'entre eux subissent la dégénérescence oxyphile et les corps de Russel nous

ont paru relativement fréquents. Quelques autres cellules éosinophiles et de rares lymphocytes peuvent être les hôtes de ces champs scléreux, où les leucocytes polynucléaires sont, par contre, exceptionnels.

De tels aspects sont fréquents, surtout dans les zones qui ont été longtemps et fortement irradiées : dans un cas de granulomatose maligne à localisations pulmonaires prédominantes et qui avait été traité par la radiothérapie, nous avons observé de grandes plages scléreuses, circonscrivant des lumières bronchiques dilatées et à paroi atrophiée.

Cette sclérose massive et dense reste très particulière à la maladie de Sternberg, aussi bien dans ses localisations ganglionnaires que viscérales. Mais au contraire de la fibrose précoce, elle ne permet pas de reconnaître le granulome et constitue fréquemment un obstacle à son diagnostic.

3) VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA CELLULE DE STERNBERG. On a beaucoup discuté sur l'importance de cet élément cellulaire, si particulier au granulome malin. A ce point de vue, les opinions sont très partagées et deux tendances s'affrontent : l'une faisant de la cellule de Sternberg, un élément spécifique de la maladie, l'autre lui déniait toute valeur diagnostique. En réalité, de tels points de vue nous paraissent manifestement exagérés. Sans anticiper ici sur la signification de la cellule de Sternberg, question que nous envisagerons plus loin dans la troisième partie de ce travail, nous pouvons dire, dès maintenant, que cette cellule appartient en propre au granulome malin, dont elle est un des constituants normaux, au même titre que les autres éléments du nodule. Nous

voyons donc qu'a priori il est impossible de la considérer comme absolument spécifique en elle-même ; mais associée avec quelques autres composants du granulome, elle acquiert une valeur de premier ordre. Sa présence ne semble pas enfin d'une absolue nécessité pour le diagnostic de la maladie de Paltauf-Sternberg. Tels sont les différents points que nous allons brièvement envisager :

a) *La cellule de Sternberg en elle-même, n'est ni spécifique du granulome malin, ni suffisante pour son diagnostic.*

A lire certaines observations de granulomatose maligne parfaitement typique, il semblerait que la cellule de Sternberg soit caractéristique de cette affection : la brièveté des compte-rendus histologiques paraît s'autoriser d'une valeur exagérée, accordée à la présence de cet élément cellulaire. Quelques auteurs se contentent de le signaler et croient prouver ainsi la nature des lésions, alors que les autres composants du granulome sont à peine mentionnés.

Il nous semble également que l'on porte trop souvent le diagnostic de cellule de Sternberg : il suffit à certains de constater la présence de grands éléments à noyau vaguement contourné, au sein d'un tissu plus ou moins modifié, pour conclure à la maladie de Sternberg ou à des formes atypiques de granulomatose maligne.

Nous croyons que ce sont là des tendances regrettables.

*
**

Avant de conclure à une cellule de Sternberg, il faut se montrer exigeant sur les caractères morphologiques

de l'élément et ne pas se contenter d'une lointaine analogie. Nous ne saurions nous attarder à un diagnostic différentiel avec les « cellules géantes » qui traduisent une réaction des réticulo-endothéliums et que l'on observe dans de multiples processus irritatifs chroniques ou macrophages : il s'agit alors de plasmodes multinucléés et non pas d'éléments à noyaux bourgeonnants. Dans un groupe morbide, de description récente et sur lequel nous reviendrons plus tard, les réticulo-endothélioses, certains auteurs ont décrit une particulière abondance de ces mêmes éléments, qui ne rappelaient ni les cellules de Sternberg, ni celles de Langhans.

Quant à ces deux derniers éléments, il est classique de les opposer : l'un possède un protoplasma éosinophile abondant, semé de noyaux fusiformes qui prennent mal les colorants et affectent une disposition périphérique ; l'autre est une cellule en pleine vitalité qui possède un noyau central, unique, mais plurilobé et bourgeonnant. Ces deux sortes de cellules ne sauraient être confondues : mais certains auteurs, Bezangon entre autres, décrivent des types de transition entre les deux et Foulon admet un « type Langhansien » de la cellule de Sternberg. Nous ne nous déclarons pas partisans de cette dernière assimilation, que nous aurons, d'ailleurs, l'occasion de discuter plus loin.

La distinction est peut-être plus difficile entre les myélopaxes et certains types de cellules de Sternberg qui présentent une large aire protoplasmique, semée de noyaux arrondis et distincts, tous munis de leur nucléole. En réalité, il coexiste toujours à côté, ou à distance, d'autres éléments à noyaux bourgeonnants véritables, pour empêcher la confusion.

*
**

Toutes ces cellules sont, en réalité, faciles à distinguer de la cellule de Sternberg et il serait superflu d'insister. Par contre, dans certaines lésions pathologiques qui ne se rapportent pas à la granulomatose maligne, on peut voir de volumineux éléments à noyau bourgeonnant, morphologiquement identiques aux cellules de Sternberg les plus typiques.

C'est ainsi que nous en avons personnellement rencontré, dans un réticulo-sarcome, au milieu de plages angiomateuses. A regarder les gravures annexées aux mémoires de Goormaghtigh et de Roulet, il est facile de se rendre compte de la présence de ces éléments dans les tumeurs réticulo-endothéliales ; Abricosoff signale d'ailleurs le fait. Certaines tumeurs de la rate peuvent aussi en renfermer, comme nous l'avons vu dans un cas récent ; Aubertin, dans son article des « Splénomes » du Nouveau Traité de médecine, figure des cellules à noyau bourgeonnant monstrueux, se rapprochant de celles du granulome malin.

De tels aspects ont été plus rarement signalés dans les sarcomes lymphoïdes : Aresiu et Scalabrino (cités par Introzzi) en auraient aperçu dans une lympho-sarcomatose du type Kundrath. Nous avons eu nous-même l'occasion d'observer quelques-uns de ces grands éléments, à noyau contourné et plurilobé, muni d'un nucléole rouge vif, dans un lymphosarcome de l'intestin grêle.

Ravaut, P. Chevallier, Lanzenberg signalent des cas de maladie de Nicolas-Favre, où l'on aurait porté le

diagnostic de granulome malin, sur la présence de « cellules de Sternberg » dans les ganglions, tandis que l'évolution ultérieure montra qu'il s'agissait de poradénite inguinale. M. le Professeur Favre n'a jamais vu de cellules de Sternberg, ou d'éléments analogues, dans les lésions de cette maladie.

Au cours d'une leucémie myéloïde et de deux myéloses aleucémiques, nous venons d'observer, dans différents organes, la présence d'éléments mégacaryocytaires, en tout semblables à ceux de la moelle osseuse normale et aux cellules de Sternberg. Nous signalons simplement le fait, nous réservant d'y revenir plus tard.

Il ressort de ce rapide exposé, que des éléments absolument superposables aux cellules de Sternberg peuvent se rencontrer dans d'autres affections que la granulomatose maligne. Il est donc difficile d'admettre, avec Barron, que la cellule de Sternberg soit pathognomonique du granulome malin, ou, avec Cailliau, qu'elle « constitue un critérium » de cette affection.

b) *La cellule de Sternberg vaut surtout par ce qui l'entoure.* Si la cellule de Sternberg n'est pas absolument spéciale au granulome malin, certaines de ses formes, leur mode de groupement, et surtout les éléments qui lui font cortège, suffisent en pratique à empêcher toute hésitation.

Le nucléole métachromatique de la cellule de Sternberg lui donne la signification d'un élément qui n'aurait pas atteint le stade adulte. Nous avons rencontré le même corpuscule nucléaire dans les cellules à noyaux bourgeonnants des sarcomes ; mais les mégacaryocytes

que nous avons vus, en étaient le plus souvent dépourvus.

Les formes de dégénérescence de la cellule de Sternberg restent particulières au granulome malin : nulle part on ne les observe avec la même fréquence, avec la même gamme d'intermédiaires ; elles existaient, cependant, mais rares et isolées, dans nos deux cas de myélose aleucémique.

Le nombre des cellules de Sternberg possède une valeur diagnostique relativement plus grande : les éléments bourgeonnants des sarcomes sont peu nombreux. Dans nos deux cas de myélose aleucémique, les mégacaryocytes étaient très abondants dans le foie et la rate, mais n'atteignaient tout de même pas la floraison d'éléments géants que l'on observe dans le granulome. Certains splénomes peuvent seuls, à ce point de vue, supporter la comparaison.

Mais ce qui fait l'importance des cellules de Sternberg, c'est le milieu où elles se trouvent : même dans les zones dites « pseudo-sarcomateuses » où leur confluence est parfois extrême, elles ne sont jamais seules à former le tissu pathologique ; leur culture n'est jamais pure, car les éléments variés du granulome ou la sclérose leur servent toujours de fond. De même, aux stades initiaux de la maladie, les cellules de Sternberg sont bien souvent perdues dans une nappe lymphoïde uniforme, mais l'hyperplasie lymphocytaire s'associe déjà à une réaction des stromas et à une infiltration éosinophile ou plasmocytaire : les cellules de Sternberg et le granulome marchent donc toujours de pair.

*
**

Cette discussion n'était pas inutile pour situer la cellule de Sternberg à sa vraie place, dans le diagnostic microscopique de la granulomatose maligne.

La doctrine doit donc être rejetée, de la spécificité histologique de cet élément, puisque des cellules identiques peuvent se rencontrer en dehors du granulome malin ; on ne peut donc baser, sur la seule cellule de Sternberg, le diagnostic de cette affection dans laquelle d'ailleurs, le tissu de granulation ou la sclérose ne perdent jamais leurs droits.

La cellule de Sternberg n'est qu'un des nombreux composants du nodule granulomateux, mais, de tous, c'est le plus important par l'originalité de ses caractères morphologiques. Portant très haut la marque du granulome, elle ne saurait le signer à elle seule. Mais son association à quelques autres éléments pathologiques lui confère une valeur telle, que certains auteurs considèrent sa présence comme nécessaire au diagnostic.

c) *La cellule de Sternberg est-elle nécessaire au diagnostic de granulome malin ?* Cette question peut être diversement interprétée.

A s'en tenir aux volumineux éléments, munis d'un noyau bourgeonnant, qui représentent les cellules de Sternberg arrivées au stade adulte, il n'est pas douteux que celles-ci puissent faire défaut à certains moments et dans certaines zones du granulome : c'est ainsi qu'aux stades initiaux, il est possible de ne pas en rencontrer, sur la totalité du ganglion prélevé et une grande prudence s'impose alors dans l'appréciation histologique ; il est

relativement plus fréquent de les trouver absentes de plusieurs champs microscopiques ou d'une seule coupe examinée, alors que dans les plages voisines ou d'autres fragment, elles existent très abondantes. Il est, par contre, exceptionnel qu'elles manquent dans toutes les localisations du granulome malin et durant toute son évolution, comme Tsunoda, Ziegler en admettent la possibilité ; Ducamp, Jambon et Guibert rapportent une observation, cliniquement probante, où l'examen histologique, pratiqué par Grynfellt montrait des lésions granulomateuses, dénuées de cellules de Sternberg, mais par ailleurs tout à fait reconnaissables. L'association de certains processus infectieux peut modifier les lésions du granulome malin, celles-ci prendraient un aspect plus inflammatoire et les cellules de Sternberg adultes tendraient à disparaître complètement, ainsi que nous avons pu le voir dans une observation de granulomatose maligne, terminée par un érysipèle.

Mais dans ces cas, il est presque toujours possible de trouver de grosses cellules histiocytaires, à noyau clair, légèrement contourné et muni d'un nucléole rouge vif, représentant des cellules de Sternberg au stade jeune. A condition d'être associées aux autres éléments du granulome, elles prendraient, pour Aubertin, la même signification que les cellules bourgeonnantes typiques. Aussi comprend-on que certains auteurs se refusent à admettre l'existence de « formes sans cellules de Sternberg » et croient celles-ci nécessaires au diagnostic (Sternberg). Berger déclare « qu'en l'absence de cellules de Sternberg, il faut se montrer très sévère et lorsque le syndrome clinique n'est pas suffisamment net, réserver le diagnos-

tic ». Vassiliu et Goia vont même plus loin, quand ils écrivent que « la cellule de Sternberg est indispensable au diagnostic de lymphogranulomatose. Elle distingue cette affection des autres qui lui ressemblent. Elle la signe ».

Sans doute, au point de vue de l'histogénèse, les formes jeunes et les figures adultes de la cellule de Sternberg représentent des stades évolutifs d'un même élément. Mais sur le terrain diagnostique, il est impossible de les mettre sur le même plan. Les unes sont de simples histiocytes en voie de prolifération, comme on en rencontre dans de nombreuses affections réticulo-endothéliales ; les cellules à noyau bourgeonnant restent, au contraire, très spéciales au granulome malin. Et ce serait faire perdre à la terminologie, toute raison d'être, que d'étendre à l'excès le cadre des cellules de Sternberg : il est plus avantageux, croyons-nous, de le restreindre aux éléments adultes et de garder ainsi à ceux-ci leur valeur diagnostique incontestable.

Ainsi que nous l'avons vu, la cellule de Sternberg n'est qu'un des multiples composants du granulome malin et comme n'importe lequel d'entre eux, elle peut parfois manquer.

III. — Etude synthétique de la lésion granulomateuse : valeur diagnostique du complexe histologique.

Nous venons de passer en revue les éléments histologiques de la lésion granulomateuse et nous avons vu qu'aucun d'entre eux, même pas la cellule de Sternberg, ne possédait, à lui seul, une valeur spécifique. Mais, par leur

réunion, ils forment un ensemble hautement significatif : le nodule granulomateux se révèle bien, il est vrai, polymorphe et divers, dans ses aspects ; mais le diagnostic peut en être fait de façon presque sûre, à exiger un groupement de réactions tissulaires et un minimum de signes histologiques.

1) *Le polymorphisme du nodule granulomateux.* — Ce qui caractérise avant tout la lésion granulomateuse, c'est le mélange et l'apparent désordre de ses éléments constitutants. Ceux-ci sont aussi nombreux que pourrait le souhaiter un histologiste désireux d'étudier le tissu conjonctif, et toute la gamme cellulaire du mésenchyme trouve sa représentation dans le granulome malin. La trame, qui sert de cadre à cette riche population cellulaire, subit, elle aussi, des évolutions que l'on a dites productives et régressives.

Tous ces éléments histologiques se groupent pour donner naissance à ce tissu « bariolé et bigarré » qu'est le nodule granulomateux : les aspects les plus variés s'y réalisent par les jeux de l'association et du couplage de ces réactions cellulaires. C'est justement cet assemblage aux multiples combinaisons, cette symbiose d'éléments si opposés et l'existence des voisinages les plus imprévus qui constituent le « *polymorphisme local* » des lésions de la maladie de Sternberg.

Mais la répartition des composants du granulome n'est pas uniforme : des prédominances locales s'établissent, au gré d'actions du virus, que nous connaissons encore mal. Ici s'accumulent les lymphocytes et plus loin les cellules plasmatiques, tandis qu'ailleurs les éosino-

philes, pressés en foule, se reconnaissent au vif coloris de leurs granulations. Tout à côté, voisinent des plages richement cellulaires et des zones fibreuses, des îlots nécrotiques et des champs de cellules de Sternberg rappelant certains aspects de sarcome. Ainsi se constitue le *polymorphisme régional* du granulome malin : à parcourir les coupes, on voit les tableaux se succéder sans cesse, tous différents, tous nouveaux, en une véritable « marquetterie » des plus suggestives.

A ce « polymorphisme dans l'espace » s'ajoute « un *polymorphisme dans le temps* ». Au moyen de biopsies successives, MM. Favre et Santy, Guggenheim ont montré les variations étendues de la formule tissulaire du granulome et la rapidité de disparition des plasmazellen ; tel ganglion scléreux peut, ultérieurement, se réhabiliter et présenter, à l'autopsie, une formule richement cellulaire : bien après Colrat, P. Chevallier et J. Bernard en font la constatation. Les possibilités d'évolution et de transformation que possèdent tous les processus pathologiques en général, s'exagèrent dans le granulome malin, où les « aspects initiaux se mêlent aux stades âgés » et où les différentes phases, inflammatoire, scléreuse, néoplasique, sont tour à tour parcourues et dépassées, alors que les foyers pathologiques voisins suivent un rythme chronologiquement différent.

Ainsi se réalise le nodule granulomateux dont le remaniement constant et l'état de perpétuelle transformation tiennent au mode d'action de l'agent pathogène, subtil et changeant, cyclique dans sa virulence. Un tel polymorphisme lésionnel est facile à reconnaître et ces

accidents de surface ne sauraient entamer la personnalité du granulome malin. Ils permettent de comprendre en tous cas, que le diagnostic de cette affection ne puisse être basé que sur un ensemble de signes histologiques.

2) *La question du minimum de signes histologiques, nécessaires au diagnostic du granulome malin.* — Nous avons vu qu'aucun des composants du granulome ne possédait en lui-même une valeur absolue. En s'associant au contraire, ils se complètent les uns les autres et arrivent à constituer une lésion apparemment complexe, dont le diagnostic histologique est possible, puisqu'il repose sur un assemblage d'éléments.

Le diagnostic microscopique du granulome malin exige donc un minimum de signes. Il est habituel de rencontrer au cours de processus variés, l'hyperplasie lymphoïde, la plasmazellose diffuse et la tuméfaction des réticulo-endothéliums. Mais si l'on rencontre, au sein de l'hyperplasie lymphoïde et réticulaire, de petits nids d'éosinophiles, des amas de polynucléaires et de plasmocytes, des histiocytes de gros volume pourvus de nucléoles apparents, quelques cellules de Sternberg, le diagnostic revêt alors un haut degré de certitude.

L'association de sclérose dense et de cellules de Sternberg nous a paru réalisée fréquemment et de la façon la plus pure dans le granulome malin. Nous pensons qu'une telle disposition possède une très haute valeur, car on ne la rencontre que rarement en dehors de la maladie de Paltauf-Sternberg.

TROISIÈME CHAPITRE

Conclusion

Nous croyons avoir montré les caractères généraux de la granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg.

Ses manifestations cliniques habituelles et son évolution la marquent d'une empreinte bien particulière. Ses lésions histologiques permettent de la reconnaître encore plus facilement, et à ce point de vue seulement, il ne serait peut-être pas trop exagéré de dire avec Lubarsch, que « la lymphogranulomatose est un terme purement histologique ». A les prendre individuellement, les éléments histologiques et les réactions tissulaires du granulome ne diffèrent pas de ce que l'on observe ailleurs ; certains des composants du nodule sont plus spécialement caractéristiques : tels les éléments de Sternberg ; mais aucun n'est rigoureusement spécifique. Ils s'associent, par contre, en un complexe histologique dont le diagnostic peut être fait avec toute la certitude désirable.

DEUXIÈME PARTIE

**Les formes cliniques anormales
de la granulomatose maligne.**

La conception de la granulomatose maligne a, depuis fort longtemps, débordé le cadre étroit des adénies. Cette maladie se révèle en effet capable d'envahir tous les viscères et tous les tissus de l'organisme, mis à part le système articulaire. De ces différentes localisations anatomiques, naissent évidemment des symptômes dont la nature et la prédominance impriment à chaque observation une physionomie spéciale. Doit-on créer autant de types cliniques anormaux et, dans le cadre du granulome malin, multiplier les cas particuliers ? Nous ne le croyons pas, car il s'agit là, le plus souvent, de complications et d'accidents survenant au cours de maladies de Sternberg parfaitement caractérisées.

Nous tiendrons pour seules formes anormales les observations dans lesquelles la localisation initiale du granulome malin reste isolée pendant un temps plus ou moins long. Il est exceptionnel que les choses puissent en rester là, l'intervention chirurgicale ou bien une maladie intercurrente venant interrompre l'évolution normale. Mais il est presque constant que le tableau se complète peu à peu, par l'apparition des grands symptômes communs de l'affection.

De cette façon, le nombre des formes cliniques anormales de la maladie de Sternberg se restreint singulièrement. De plus, la question de ces granulomatoses malignes à localisation primitive solitaire se double du problème des formes d'inoculation de la maladie et la clinique prête ainsi à des considérations de pathogénie générale qu'il est impossible de passer sous silence.

A propos des principales localisations du granulome, nous allons justifier notre manière de voir.

PREMIER CHAPITRE

Formes nerveuses.

L'atteinte du système nerveux périphérique et les phénomènes douloureux, amyotrophiques et paralytiques qui en résultent, ne sont pas autre chose que des envahissements secondaires ou des troubles de compression ayant leur point de départ dans les masses ganglionnaires granulomateuses. Ils ne peuvent donc être distraits du tableau habituel de la maladie de Sternberg généralisée.

Seule nous intéresse l'atteinte granulomateuse du névraxe : MM. Favre et Colrat en 1921 en rapportaient le premier cas français. En 1929, sous l'inspiration de M. le Prof. Favre, Cimon Eugenis consacrait sa thèse à l'étude des manifestations cérébro-médullaires de l'adénie éosinophile prurigène, dont il réunissait 56 observations. Dès lors, d'intéressants travaux ont paru sur la question : nous rappellerons l'article de MM. Favre, Dechaume et Croizat, celui plus récent de

Goormaghtigh ; les observations françaises de MM. Bériel ; Cain, Rachet et Horowitz ; Boidin, Fayet et Beinis ; Cailliau ; Lemierre et Augier ; Paviot, Dechaume Croizat et Levrat ; Froment, Croizat et Rougier.

I. — Généralités.

Dans presque toutes les observations, la maladie est déjà généralisée, quand survient l'atteinte du névraxe : le granulome, propagé de l'extérieur, pénètre dans le canal rachidien par les trous de conjugaison ou dans le crâne, par ceux de la base. Il peut aussi naître sur place dans le tissu osseux crânien et vertébral ou dans les parties molles de l'espace épi-dural. Mais la dure-mère lui est une barrière infranchissable, comme elle l'est d'ailleurs en général pour les processus néoplasiques ou infectieux et, sous cet étui protecteur, l'axe cérébro-spinal présente des lésions non spécifiques, d'ordre toxique ou mécanique.

Il en résulte un syndrome de compression cérébrale ou médullaire, qu'il est facile de rapporter à sa vraie cause : les grands symptômes majeurs de la maladie sont en effet présents et ne permettent aucune hésitation. Il s'agit donc de simples localisations nerveuses dans l'évolution de la granulomatose maligne et de complications tardives au cours de l'adénie éosinophilique prurigène.

II. — Les formes nerveuses primitives existent-elles cliniquement ?

Ginsburg soutient qu'une manifestation neurologique peut être le premier signe en date d'une granulomatose maligne et précède d'assez longtemps les adénopathies.

En réalité, aucune observation de localisation encéphalique ne rentre dans ce cadre. A première vue, pourraient y être rapportés les cas de compression médullaire publiés par Walthard, Neubürger, Shöre et Young, Ginsburg, Nonne, Gertsman, East et Lightwood, Bériel ; mais une analyse soigneuse les montre au contraire tous discutables :

Le cas de Walthard se manifesta par une paraplégie à début brusque, mortelle en trois semaines. Le granulome ne fut reconnu qu'à l'autopsie. Mais celle-ci fut incomplète et les détails cliniques sont trop brefs.

L'observation de Neubürger ne saurait être retenue, car le malade fut perdu de vue trop rapidement.

La malade de Shore et Young avait, en même temps qu'une paraplégie, de la fièvre et des ganglions inguinaux (1924).

Chez les deux sujets de Ginsburg (1927), les ganglions apparurent après la paraplégie. Mais quand celle-ci se produisit, il y avait déjà, dans un cas, une grosse rate et du prurit datant de deux ans, dans l'autre, un épanchement pleural.

Dans les observations de Nonne (1911) et de Gertsman (1913), le diagnostic ne fut fait qu'à l'autopsie et, de ce fait, les protocoles cliniques sont fort incomplets. Ces deux cas ne peuvent être retenus, car la mort survint peu après l'apparition

des accidents nerveux et l'autopsie révéla alors des adénopathies fort développées.

Le malade de East et Lightwood présentait un gros foie et une grosse rate, quand sa paraplégie apparut. Quelques jours plus tard, survinrent des ganglions cervicaux gauches.

Dans le cas de Bériel, la malade avait présenté huit mois avant sa paraplégie, du prurit qui avait disparu pour réparaître simultanément avec les troubles moteurs et l'adénite cervicale.

De l'analyse critique des observations, il n'en reste aucune où un syndrome neurologique ait constitué indiscutablement la première manifestation de la maladie de Sternberg. Le tableau de compression médullaire, à début souvent brutal et d'installation rapide, peut accaparer l'attention et faire croire à une manifestation médullaire primitive de la granulomatose maligne. Mais rétrospectivement, il est toujours possible de trouver un signe cardinal de l'affection, plus ou moins camouflé, mais déjà installé. On ne peut donc parler de forme nerveuse cliniquement primitive ; il n'y a que des accidents nerveux, le plus souvent tardifs, quelquefois précoces, presque jamais primitifs, au cours de l'évolution clinique d'un granulome malin.

III. — Les localisations nerveuses primitives existent-elles anatomiquement ?

Les lésions du névraxe dans la granulomatose maligne, le plus souvent, ne sont pas spécifiques. Dans quelques cas cependant, le granulome se localise sur les

méninges molles et la substance nerveuse elle-même. Ces lésions granulomateuses des centres sont très rares.

En ce qui concerne la moelle, il faut retenir l'observation de Bériel, où il existait un envahissement granulomateux de la face interne de la dure-mère. Dans le cas d'Urecchia et Goia, le granulome avait envahi le versant interne de la méninge dure, entourait quelques nerfs de la queue de cheval, formait un nodule microscopiquement visible dans la pie-mère, à la base des cordons postérieurs.

Pour le cerveau, il faut citer le cas de Hecker et Fischer avec un foyer métastatique bilatéral dans les centres ovales, celui de Ziegler avec noyau du lobe frontal. L'observation de Sternberg où la pars postérieure de l'hypophyse était envahie, et celle de Colrat avec nodules du cervelet et du lobe occipital.

A propos de cette dernière observation, MM. Favre, Dechaume et Croizat ont pu récemment étudier l'histogénèse des lésions nerveuses et montrer le granulome émanant de la pie-mère, se canalisant en quelque sorte le long des gaines adventicielles péri-vasculaires du névraxe et se développant parfois à distance, par greffe ou embolie, sur l'endothélium ou le périthélium des vaisseaux, à l'intérieur même de la substance nerveuse. Au système nerveux comme ailleurs, le granulome malin semble donc se développer dans les éléments réticulo-endothéliaux. La participation de la mésoglie au processus n'a pas encore été prouvée, ni réfutée.

Quoi qu'il en soit, la naissance du granulome malin dans le névraxe reste encore à démontrer et, en l'état actuel des connaissances, nous devons considérer l'atteinte

du système nerveux comme secondaire à une autre localisation de la maladie dans l'organisme. Les formes nerveuses, cliniquement et anatomiquement primitives de la maladie de Sternberg, ne sont pas encore prouvées. Nous pensons que l'on peut seulement parler d'accidents nerveux au cours de l'évolution de la granulomatose maligne.

DEUXIÈME CHAPITRE

Formes osseuses.

En 1911, Ziegler signalait déjà l'atteinte possible du squelette par le granulome ; Lacronicque et Guggenheim la niaient. Mais Colrat, le premier en France, en rapportait bientôt une observation avec localisation sternale et depuis ce moment, d'intéressantes publications ont paru à ce sujet et en particulier la thèse de Kimpel en 1927.

Ainsi qu'il ressort des constatations d'Askanazy, l'envahissement du tissu osseux par la granulomatose est plus fréquent qu'il n'est classique de le dire, surtout si l'on fait des autopsies soigneuses et si l'on multiplie systématiquement les prélèvements. Le périoste, les travées et la moelle de l'os paient leur tribut à la maladie : Askanazy estime même la localisation médullaire tout aussi fréquente que l'atteinte de la rate, et également importante dans la conception nosologique de la maladie. En tous cas, que le granulome envahisse l'os par contiguïté ou bien se localise d'emblée sur le périoste

(Mazziani) ou sur le centre de l'os, par un processus autochtone, que l'on a dit métastatique. ces diverses éventualités arrivent toujours à une phase tardive de l'affection.

Il en est de même cliniquement : que l'atteinte du squelette se révèle par une symptomatologie d'emprunt, nerveuse ou rachidienne, qu'elle soit nette ou reconnue seulement à la radiographie, elle survient presque toujours chez des sujets porteurs d'adénopathies multiples, après de nombreuses séances d'irradiations. On a même accusé celles-ci de favoriser l'atteinte osseuse, sans que cette règle puisse être cependant généralisée.

Dans la grande majorité des cas, il ne s'agit donc que de localisations osseuses au cours de la maladie.

Dans l'étude des formes anormales, seraient à retenir les seules observations où l'atteinte isolée de l'os par le granulome malin constituerait la première manifestation clinique et pourrait égarer le diagnostic vers une affection autonome et chirurgicale du squelette. Seraient à envisager parallèlement les observations anatomiques de granulomatose maligne strictement localisée au système osseux.

I. — Existe-t-il des cas de granulome malin à localisation osseuse cliniquement isolée et primitive ?

De telles observations sont très rares. Deux cependant peuvent être mentionnées :

En 1930, MM. Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet rapportent une observation de granulomatose maligne généra-

lisée, chez un malade qui, un an auparavant, avait présenté à l'angle inférieur de l'omoplate gauche, une tumeur dure et douloureuse, grosse comme une noix. On avait fait le diagnostic de sarcome de l'omoplate. La résection de cet os et un curage des ganglions de l'aisselle avaient été pratiqués. Malheureusement, il n'y eut à ce moment aucun examen histologique.

En 1930, Friedrich présente le cas d'un jeune homme de vingt ans, porteur d'une tumeur bilatérale, plus accusée à droite, du maxillaire inférieur. La radiographie montrait un élargissement de la branche horizontale et de l'angle de la mâchoire, sans effraction du périoste. La biopsie osseuse montra un aspect d'ostéite fibreuse. Ce n'est que plusieurs semaines plus tard qu'apparurent des ganglions sous-maxillaires, cervicaux, médiastinaux. La biopsie ganglionnaire fit alors le diagnostic de granulomatose.

Ces deux cas tendent à montrer qu'une tumeur osseuse localisée pourrait être la première localisation apparente de la maladie de Sternberg. Elles rentreraient donc dans le cadre que nous avons tracé, des formes cliniques anormales ; mais l'absence de biopsie dans le premier cas, les résultats non démonstratifs de l'examen microscopique, dans le second, laissent persister quelque doute sur la nature des lésions osseuses initiales.

*
* *

L'étude de ces formes se double d'un intérêt particulier ; il s'agit de savoir en effet si le granulome malin peut rester strictement localisé en un point du squelette, à l'exclusion de toute autre localisation dans l'organisme, et s'il peut naître dans le tissu osseux. Ce seraient

alors autant d'arguments en faveur de la théorie, fort discutable d'ailleurs, qui soutient que la maladie de Sternberg est une affection de la moelle osseuse.

**II. — Y a-t-il des cas, anatomiquement prouvés,
de granulomatose maligne
à localisation osseuse primitive ou isolée ?**

Les documents sont des plus rares à ce sujet. Nous venons de voir les raisons pour lesquelles les observations de Bezançon et de Friedrich ne sauraient être retenues de façon absolue.

En 1931, Krumbhaar rapporte un cas de granulome malin localisé à la moëlle osseuse et à la rate avec intégrité anatomique et histologique des ganglions et du tissu lymphoïde du tube digestif. L'auteur considère ce cas comme ayant son point de départ dans la moëlle du col fémoral.

Nous ne saurions, pour notre part, nous ranger absolument à la conclusion de l'auteur et l'atteinte simultanée de la rate permet quelques réserves.

Aucune observation, à notre connaissance, ne semble pouvoir être rapportée de granulomatose maligne à localisation osseuse primitive et isolée, anatomiquement prouvée. Il reste néanmoins logique de penser que le virus de la maladie peut envahir le squelette, comme il le fait pour les autres tissus. La rareté des localisations squelettiques ne serait qu'apparente et proviendrait d'une insuffisance d'observation. La moelle osseuse serait peut-être plus fréquemment atteinte, du fait de sa richesse en tissu réticulo-endothélial.

Doit-on, au contraire, comme le font certains auteurs, considérer l'atteinte du tissu osseux comme essentielle, presque constante, dans la granulomatose maligne ? Nous allons rapidement envisager ce point de vue et les conséquences qu'il peut entraîner.

III. — La granulomatose maligne est-elle une maladie de la moelle osseuse ?

Pour Symmers, l'atteinte médullaire serait extrêmement fréquente, sinon constante. L'auteur se base sur la ressemblance des mégacaryocytes et des cellules de Sternberg, sur la situation fréquente de celles-ci, dans les lumières des capillaires et leur passage possible dans le sang, pour soutenir que la maladie serait peut-être due à des embolies parties de la moelle osseuse. Medlar est encore plus affirmatif : pour lui, la maladie de Sternberg est une affection maligne de la moelle des os, dont les tumeurs ganglionnaires et viscérales ne seraient que des métastases.

On voit facilement les conséquences de telles théories : la granulomatose maligne ressemblerait alors plus ou moins à la leucémie myéloïde (Symmers). Elle pourrait même être identifiée aux tumeurs malignes de la moelle osseuse (Medlar), et ce serait admettre du même coup la nature néoplasique de la maladie de Sternberg.

Ce sont là, en réalité, des hypothèses, peut-être ingénieuses, mais qui ne reposent que sur des arguments discutables. La constance absolue de l'atteinte médul-

laire par le granulome reste à démontrer, ainsi que l'origine osseuse de la maladie.

En conclusion, la granulomatose maligne se montre capable d'envahir le système osseux, au même titre que les autres tissus de l'organisme. Elle pourrait à la rigueur débiter cliniquement sous le masque d'une tumeur isolée du squelette ; mais la réalité d'un début osseux véritable reste à prouver anatomiquement.

TROISIÈME CHAPITRE

Formes localisées superficielles à type de tumeurs.

Il est fréquent de voir, dans la maladie de Paltauf-Sternberg, un groupe ganglionnaire superficiel acquérir un développement paradoxal, alors que les autres masses lymphoïdes restent discrètes et l'asymétrie des adénomégalies granulomateuses s'opposerait ainsi à l'uniformité des ganglions leucémiques.

Dans quelques cas, le processus s'exagère : la capsule ganglionnaire est débordée et les formations avoisinantes sont envahies. Le granulome fixe et rétracte la peau qui devient dure, ligneuse, adhérente. Il use et érode les os, entraîne des troubles de compression souvent très marqués. Le malade se présente alors avec une énorme tumeur, qui fait une saillie considérable sous les téguments. L'aspect est celui d'une tumeur maligne, et la lymphadénie tend localement au lymphome.

De tels aspects ne sauraient nous étonner, dans le granulome malin : Ziegler en 1911 les signalait et, en 1914, MM. Bérard et Favre en rapportaient un cas resté longtemps localisé. La question a été reprise récemment par Huguenin, Sternberg, Milian et Baussan. Pour expliquer de telles « évolutions locales » de la maladie, il n'est pas besoin d'invoquer l'association d'un sarcome ; la granulomatose ne possède pas en effet cette régularité dans la progression et l'évolution qui est le fait des autres maladies ; il semble que son virus choisisse parfois avec élection, certains groupes lymphatiques et s'y développe avec une particulière exubérance, alors que son action est diminuée d'autant dans les autres points de l'organisme, ainsi que nous le montre l'exemple suivant :

Une malade, actuellement en traitement dans le service de M. le Professeur Favre, présente un granulome malin à forme de volumineuse tumeur cervicale droite et axillaire gauche. A mesure que ces tuméfactions grossissaient, les autres ganglions diminuaient spontanément de volume. Et aujourd'hui, malgré une évolution qui date de cinq ans, le médiastin se montre intact à la radiographie.

Quand une localisation ganglionnaire de la maladie devient monstrueuse et envahissante, il semble donc que les autres manifestations restent discrètes et que la marche de l'affection puisse être parfois ralentie.

Dans d'autres cas, la tumeur naît dans l'aisselle et peut envahir la région juxta-mammaire, sous forme de nodules enchâssés, de carapace dure qui rétracte le mamelon et ulcère la peau (Saalfeld, Caussade et Surmont).

L'aspect est celui d'un squirrhe du sein et certains cas ont pu se prêter à l'intervention chirurgicale (Née et Cailliau).

*
**

Mais dans toutes ces observations, il est rare de ne pas trouver une splénomégalie modérée ou d'autres signes majeurs du granulome, en même temps que la tumeur principale ganglionnaire ou mammaire. Dans cette dernière localisation, il s'agit en général d'une infiltration péri-glandulaire (Caussade et Surmont, Née et Cailliau) qui émane le plus souvent d'un ganglion axillaire (Saalfeld) ou du plastron sterno-costal envahi par un granulome venu de la profondeur (Lyon).

Il ne s'agit donc que d'une simple prédominance locale superficielle, et non d'une véritable forme anormale. Nous réserverions au contraire ce terme aux seules observations où la maladie reste longtemps localisée à un seul groupe ganglionnaire superficiel et aux cas de granulomatose à début intra-mammaire isolé.

I. — Existe-t-il des formes tumorales superficielles, localisées aux ganglions et strictement primitives ?

Il semble bien que le granulome malin puisse rester longtemps cantonné dans un seul groupe ganglionnaire, ainsi qu'il ressort des observations cliniques suivantes :

En 1914 : MM. Bérard et Favre publient un cas où le granulome malin se localisa primitivement et exclusivement aux ganglions épitrochléens et y resta cantonné pendant trois ans. On pratiqua l'ablation de la masse tumorale, grosse

comme une noix. Deux mois après, survint une récurrence axillaire ; cinq ans après le début des premiers symptômes, il y avait deux fistules post-chirurgicales épitrochléennes et axillaires, une infiltration profonde des téguments sous le muscle grand pectoral. Mais il n'y avait pas d'adénopathies ailleurs perceptibles. La rate n'était pas hypertrophiée. Il fut malheureusement impossible de suivre le malade.

Cette observation est un très bel exemple de granulome malin, resté longtemps localisé à un seul paquet ganglionnaire.

En 1926, Lalung-Bonnaire, Bablet et Phan Van Lu présentent deux cas de « lymphogranulome malin du cou ». Chez l'un des deux sujets, il y avait une tumeur cervicale, grosse comme une orange, à cheval sur la clavicule droite. L'éosinophilie sanguine était à 27 %. L'ablation chirurgicale fut suivie d'une guérison chirurgicale pendant dix mois.

En 1928, Aubertin et Lévy rapportent le cas « d'un homme de quarante ans, porteur d'une volumineuse masse ganglionnaire cervicale droite, datant de deux ans, et qui malgré l'absence de traitement actif, était restée localisée à cette région ».

Ces trois derniers cas semblent bien démonstratifs. Mais la brièveté des observations nous oblige à formuler quelques réserves, d'autant que Lalung-Bonnaire n'indique pas ce que sont devenus ses malades, après l'intervention.

Les formes ganglionnaires primitives et localisées de la maladie de Sternberg possèdent donc une existence clinique indiscutable. Si leur réalité anatomique était prouvée de façon irréfutable, elle pourrait venir à l'appui de la théorie qui soutient la possibilité d'une pénétration cutanée du virus et de ses premières étapes

lymphatiques. Mais, à notre connaissance, il n'a pas encore été publié de telles observations où un curage ganglionnaire précoce ait pu empêcher la généralisation ultérieure de la maladie.

II. — La granulomatose maligne peut-elle débiter dans la glande mammaire et y rester isolée ?

Nous avons vu que le granulome malin pouvait envahir la région mammaire, mais respectait d'ordinaire la glande. D'ailleurs, quand une telle localisation se produit, la maladie est déjà plus ou moins généralisée.

Quelquefois cependant l'envahissement du sein semble se faire de façon cliniquement primitive :

Ainsi en est-il du cas de Kückens (1928), où il y avait un granulome malin de la poitrine à type de tumeur mammaire, l'examen général était négatif et il n'existait aucun ganglion apparent. L'auteur admet cependant que le début se fit dans les ganglions axillaires antérieurs.

En 1930, Petrigani présente une observation de « lympho-granulomatose primitive du sein ». Il s'agissait d'une femme de soixante-trois ans qui, depuis quatre ans, présentait une tumeur du sein gauche. Il n'y avait pas de rate perceptible, pas de prurit, pas de ganglions apparents, la radioscopie montrait un médiastin parfaitement libre.

Il semble donc bien s'agir, dans ce cas, d'une forme mammaire cliniquement primitive de la maladie de Sternberg. Mais la malade ne fut pas suivie et l'autopsie ne fut pas faite. D'autre part, l'examen histologique n'est pas très confirmatif: un premier examen fait par Lecène montra une tumeur lymphoïde diffuse avec cellules monstrueuses du type Paltauf-Sternberg. « Cette lésion paraît pouvoir se rattacher au my-

cosis fongoïde ou à certains aspects de la maladie de Hodgkin ». Dans un nouvel examen, le Professeur agrégé Leroux attira l'attention sur certaines particularités des coupes, il y avait par places « des éléments néoplasiques, orientés en travées, en colonnes, rappelant l'épithélioma à petites cellules rondes ». Le diagnostic fut fait d'ailleurs par exclusion, après élimination du squirrhe atrophique et du mycosis fongoïde.

Ces deux cas pourraient donc rentrer dans le cadre des formes anormales à localisation mammaire cliniquement primitive. Mais leur légitimité devient discutable, du point de vue anatomique : l'autopsie manque dans les deux cas, les biopsies ne peuvent à elles seules prouver la localisation glandulaire, et les examens histologiques du cas de Petrignani sont passibles de quelques réserves.

*
**

En définitive, la réalité des formes à début mammaire proprement dit n'est pas encore suffisamment établie. Intéressantes sont au contraire certaines observations cliniques où le granulome reste longtemps cantonné à un groupe lymphatique superficiel. Mais ces cas qui pourraient faire songer à une réaction ganglionnaire d'inoculation lymphatique attendent encore leur preuve anatomique. Il nous paraît en tous cas difficile de considérer, comme anormales, ces « formes à type de tumeurs superficielles » qui ne sont que de simples proliférations démesurées locales d'un granulome déjà généralisé. Les mêmes prédominances partielles se rencontrent d'ailleurs dans les localisations profondes de l'affection et en particulier dans ses formes abdominales.

QUATRIÈME CHAPITRE

Formes abdominales ganglionnaires et adéno-viscérales.

Nous serons bref sur ce chapitre, qui serait un des plus importants dans l'étude analytique et descriptive de la granulomatose maligne. Celle-ci, ainsi que l'ont vu Ziegler, Symmers et d'autres, atteint avec prédilection les ganglions de l'abdomen, puis déborde sur les différents organes, si bien que l'on peut parler de formes ganglionnaires pures et adéno-viscérales. L'atteinte des principaux organes abdominaux semble toujours secondaire aux adénopathies, exception faite cependant de la rate et du tube digestif qui pourraient, selon certains auteurs, être un lieu de naissance ou d'éclosion de la maladie de Sternberg. Les formes spléniques et digestives de cette affection doivent donc être séparées de l'ensemble des formes dites abdominales : elles méritent une description à part, du fait de la bibliographie con-

sidérable qui leur est consacrée et des questions générales qu'elles soulèvent.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas l'intention d'étudier les particularités anatomo-cliniques de toutes les localisations abdominales, viscérales ou ganglionnaires, de la maladie de Sternberg. Tout juste les passerons-nous en revue et cette rapide énumération fera mieux comprendre la facilité, avec laquelle on pourrait multiplier à l'excès les formes anormales du granulome malin, au gré des prédominances et des localisations anatomiques ou suivant la variabilité des tableaux cliniques et de l'évolution. Bien souvent d'ailleurs, aucune superposition n'est possible de la clinique à l'anatomie pathologique et les formes abdominales sont à envisager successivement à ces deux points de vue.

I. — Etude anatomique.

Les localisations diverses de la granulomatose abdominale échappent à toute classification : rarement isolées, le plus souvent associées, elles prédominent, suivant chaque cas et d'après le moment de l'évolution, sur tel ou tel viscère, sur tel ou tel groupe ganglionnaire.

L'atteinte des ganglions lombo-aortiques donne naissance à ces énormes masses prévertébrales dont le volume atteint celui des généralisations ganglionnaires des néoplasmes testiculaires ou de certains cancers viscéraux. Cette forme spléno-lombo-aortique du granulome malin (Spangenberg) peut s'associer à des adénopathies pelviennes qui compriment les organes du bas-

sin ou à des masses perceptibles derrière l'arcade crurale : de cette façon on a pu parler de formes abdomino-pelviennes (Barbier, Gauthier et Cailliau) ou inguino-iliaques.

Il s'agit, d'autres fois, d'adénopathies mésentériques qui peuvent prédominer dans l'un des deux hypocondres : c'est la forme typhlomésaraïque d'Antónnelli, splénomésaraïque d'Isaac et Hirschfeld. De même, les ganglions péri-pancréatiques et spléniques, ceux du petit épiploon, du pédicule et du hile du foie ne sont pas toujours épargnés.

Dans d'autres cas, le processus semble prédominer sur le foie, réalisant de prétendues formes hépatiques dont l'étude a été surtout faite par Symmers, Coronini, Titu Vassiliu, Foulon et Olmer. Il coexiste en réalité toujours des adénopathies profondes granulomateuses, plus ou moins volumineuses.

Témoin l'observation de Titu Vassiliu où le foie semblait seul atteint, présentant dans son lobe droit, une tumeur unique, d'un volume d'une tête d'enfant. L'histologie montra la granulomatose de la rate et des ganglions mésentériques qui, microscopiquement, ne présentaient aucun nodule.

De même, il n'y a pas lieu d'individualiser anatomiquement des formes rénales, ou surrénales, de la maladie, ainsi que des aspects simulant la carcinose miliaire du péritoine (Lévy, Jausion et Grandclaude).

II. — Etude clinique.

De telles localisations anatomiques de la granulomatose maligne ne sauraient avoir une traduction clinique univoque.

L'allure peut être celle d'une intoxication, d'une maladie générale : telle est la forme « à type de septicémie cryptogénétique » de Heissen qui peut, d'autres fois, prendre le masque d'une bacilliose généralisée. Ziegler, Fraenkel et Luce, Rosenthal, Weiss, Oppenheim, Wittirington, Favre et Colrat, Dufourt, Bernheim et Delore ont décrit des formes rappelant la fièvre typhoïde.

On peut avoir le tableau d'une appendicite aiguë (Howell) ou d'une affection digestive (Vassiliu et Goia, Mlle Freifeld, Wells et Mavers, Stoerk, Delanne et Lepage).

On peut croire à un néoplasme du foie, à une cirrhose, à un ictère par rétention pseudo-lithiasique, à un abcès du foie (Coronini, Symmers, Mondon et Dulis-couet, Olmer).

L'évolution est parfois celle d'une affection pancréatique : nous signalerons ainsi un cas où la granulomatose maligne prit les traits d'un de ces cancers anictériques douloureux du pancréas que nous connaissons aujourd'hui fort bien. L'illusion était également complète à l'autopsie et ce fut l'examen histologique qui vint rapporter les lésions à leur vraie cause.

Un jeune homme porteur depuis peu de temps, d'une grosse masse ganglionnaire cervicale est traité d'emblée par la radiothérapie, avant qu'un diagnostic précis ait été posé.

Les adénopathies disparaissent rapidement sans laisser nulle trace.

Quelques mois plus tard, le sujet est examiné pour la première fois par le Professeur Favre pour un syndrome abdominal de diagnostic difficile : il n'y a plus d'adénopathies périphériques chez ce sujet devenu cachectique, se plaignant de douleurs épigastriques profondes et continues qui lui infligent un véritable tourment. La perte de l'appétit est complète. Les matières sont argileuses, blanchâtres, boueuses. Le malade accuse un léger prurit. La palpation de l'abdomen ne révèle que de la sensibilité et de la rénitence épigastriques. Amaigri, inanitié, parvenu à l'extrême degré d'une cachexie douloureuse, le malade ne tarde pas à succomber.

A l'autopsie, on trouve une induration considérable de la tête du pancréas, des nodules hépatiques jaunâtres, d'aspect néoplasique ; les ganglions mésentériques, péri-pancréatiques, retro-péritonéaux sont envahis.

L'examen histologique révèle la nature granulomateuse indiscutable de ces diverses lésions.

Cette observation nous montre, en outre, les perturbations apportées par la radiothérapie dans la marche normale de certaines granulomatoses malignes : tout se passe comme si la maladie de Sternberg, chassée de ses repaires périphériques, changeait son mode habituel d'évolution, pour devenir une affection viscérale plus grave et plus larvée.

A côté de toutes ces formes à type de maladie générale et péritonéale ou d'affection hépatopancréatique, il faut faire une place à part à la forme addisonienne de la granulomatose maligne. De nombreux auteurs y ont insisté, nous citerons les noms de Nieszkowski, Yamasaki, Ziegler, J. Fowler, Byron Bromwell et les cas de MM. Favre et Colrat, Laporte, Prieur, Rolleston, Barlocco,

Aubertin et Lévesque, Cain, Rachet et Horowitz, Spangenberg, Ruiz. Nul exemple ne démontre mieux combien il est parfois difficile de superposer étroitement la traduction clinique du granulome malin à ses localisations anatomiques : en effet, cette forme addisonnienne est loin de répondre toujours à une localisation surrénale et il faut parfois l'expliquer par une compression du sympathique péri-capsulaire ou par un envahissement des plexus coeliaque et solaire. Nous croyons qu'il suffit de retenir l'existence de syndromes pseudo-addisoniens, voire même d'un « addisonisme fruste » dans la granulomatose maligne et surtout dans ses localisations abdominales.

*
**

Il semble cependant que ces formes abdominales de la granulomatose maligne possèdent certaines particularités évolutives : il est frappant en effet de voir, ainsi que Ziegler le signalait déjà, que la plupart des formes à évolution aiguë s'accompagnent d'un tableau abdominal, avec participation élective des ganglions rétro-péritonéaux et d'une apparition tardive des adénopathies périphériques. Le début profond et latent de la maladie expliquerait alors la brusque éclosion du granulome dans les carrefours superficiels et la rapidité de son évolution apparente.

III. — Conclusion : Granulomatose maligne abdominale et formes cliniques anormales.

Dans ces multiples aspects réalisés par la clinique et l'anatomie pathologique, peut-on parler de formes atypiques de la granulomatose maligne abdominale ? Nous ne le croyons pas.

A lire les observations, on s'aperçoit en effet que la plupart des formes dites particulières ont fait leur apparition, alors que les grands symptômes majeurs du granulome malin étaient présents.

Il est des cas plus difficiles où, devant une localisation singulière et un tableau clinique d'interprétation malaisée, le diagnostic reste en suspens. Mais au bout d'un temps variable, la scène clinique se complète peu à peu. Il s'agit donc seulement de variations cliniques qui, pour un temps, restent oligo ou monosymptomatiques. Ce ne sont pas là de vraies formes anormales.

D'autres fois l'affection se termine précocement, avant que se soit complété le tableau de l'adénie éosinophilique prurigène : mais il existe alors le plus souvent un signe capable de mettre le clinicien sur la voie du diagnostic. Ainsi, dans l'observation de MM. Dufourt-Bernheim et Delore, l'allure était celle d'une dothiéntérie, sans prurit ni adénie superficielle, ni éosinophilie sanguine, mais avec présence d'une rate marronnée significative.

Nous avons déjà parlé de l'influence que pouvait exercer la radiothérapie sur l'évolution de la granulomatose maligne. L'irradiation des ganglions superficiels ou ab-

dominaux peut imprimer à l'affection une prédominance profonde ou viscérale qui se traduit par autant d'aspects frustes ou larvés.

En définitive, parmi les localisations que nous venons d'étudier, il s'agit presque toujours d'aspects simplifiés et frustes, de manifestations prédominantes de la maladie et non pas de formes anormales.

A l'étude des formes spléniques, s'attachent au contraire des considérations générales sur le véritable début et la porte d'entrée de la maladie, car certains auteurs ont soutenu l'existence possible de granulomatoses malignes à localisation splénique pure, à propos desquelles l'épithète d'anormales peut être sérieusement discutée, ainsi que nous allons le voir.

CINQUIÈME CHAPITRE

Formes spléniques.

On sait que l'atteinte de la rate est presque constante dans le granulome et qu'il faut un examen microscopique pour conclure à l'intégrité de l'organe, qui reste exceptionnelle. Du point de vue chimique, la splénomégalie va de pair avec les adénopathies. Il est classique de signaler sa valeur pour l'identification d'une pneumopathie ou d'une pleurésie qui ne font pas leur preuve (Syndromes spléno-pleural et spléno-pulmonaire de Merklen et Wolf, de Tassovatz). Dans les formes abdominales, elle peut accentuer au contraire la confusion avec certains processus septicémiques.

Mais il est des cas où le granulome malin paraît se développer avec prédilection dans la rate, à un moment donné de l'évolution, ou durant toute celle-ci. La splénomégalie l'emporte alors sur l'adénomégalie, qui reste discrète : il s'agit de formes à prédominance splénomégalique.

D'autres fois, l'hypertrophie liénale est le premier symptôme en date de la maladie de Paltauf-Sternberg.

Plus rares sont les cas où la grosse rate demeure isolée pendant la plus grande partie de l'évolution ; cette question des formes splénomégaliqes pures soulève d'intéressants problèmes dont la portée est plus grande que le seul point de vue clinique.

I. — Formes à prédominance splénomégaliq.

L'hypertrophie splénique est d'habitude modérée au cours de la maladie de Sternberg. Dans les formes à prédominance liénale, la rate acquiert au contraire un volume considérable, atteignant l'épine iliaque et dépassant l'ombilic, simulant une « rate leucémique » ou une « rate-tumeur ». Les ganglions superficiels sont alors petits et rares et l'on pourrait croire à une maladie primitive de la rate qui serait restée isolée ou aurait essaimé des métastases. En 1911, Ziegler parlait déjà longuement de ce « type splénomégaliq » dont il rapportait quinze observations, puisées pour la plupart dans la littérature, et dont certaines sont discutables.

Mais dans tous ces cas, la splénomégalie ne demeure jamais pure : tantôt les adénomégaliqes superficielles l'ont en réalité précédée de plusieurs années : ainsi en est-il des cas I et II de Nobécourt, de celui de Curtis et Doumer, de celui de Nowak où dans un deuxième stade de l'évolution « le type lymphadénique se transforme, en quelque sorte, en type splénique » (Ziegler).

D'autres fois, on constate d'emblée la grosse rate, mais il faut un examen soigneux pour déceler quelques ganglions superficiels, discrètement hypertrophiés (cas II de Symmers). Le cas de Faure-Baulieu et Mlle Brun est intitulé « forme à localisation splénique primitive » et cependant on y trouvait une légère adénopathie cervicale.

Il peut y avoir en plus, une hypertrophie notable du foie et la forme mériterait alors le nom d'hépto-splénique, qu'il n'y ait pas en même temps de ganglions perceptibles comme dans les cas d'Oppenheim et de L'Espérance, ou qu'il coexiste de légères adénopathies, comme dans les observations de Mondon et Duliscouët, de Mirizzi. Ce dernier auteur a même pu parler d'un syndrome de Banti granulomateux.

Nous voyons donc que ce groupe des formes splénomégaliqes ne peut rentrer dans le cadre des formes anormales du granulome malin, telles que nous les avons décrites : sans doute la grosse rate domine le tableau clinique, les manifestations ganglionnaires restent discrètes et certains auteurs, comme Symmers, Mondon et Duliscouët, ont alors « l'impression qu'elles seraient accessoires, secondaires à l'infection splénique ». Mais ce fait ne saurait nullement démontrer le caractère primitif de la splénomégalie et le granulome malin a bien pu, à un moment donné de son évolution, coloniser dans la rate et y déterminer des lésions étendues, par cette sorte de prédominance locale viscérale et cette évolution capricieuse que nous connaissons fort bien.

Ces variétés à prédominance splénomégaliq, que l'on ne peut considérer comme anormales, semblent

cependant présenter quelques particularités hématologiques : c'est ainsi que la diminution du nombre des hématies serait leur fait et oscillerait entre les chiffres extrêmes de 2.500.000 (Curtis) et de 1.360.000 (Mondon) ; elle est également signalée dans les cas de Achard, Mellon et Nobécourt. La leucopénie avec diminution des polynucléaires et chiffre normal des lymphocytes paraît être une caractéristique de ces formes à prédominance liénale, ainsi qu'il ressort des observations de Catsaras, Mellon, Mirizzi, Ziegler, Nobécourt, Acuna et Casaubon, Strada-Navarro, Nowak, Achard, Mondon. Le cas d'Achard présentait, en outre, un certain degré de myélocytose neutrophile. Quant au syndrome hémogénique, qui est exceptionnel au cours de la granulomatose maligne, il a été signalé dans le cas de Mondon et Duliscouët et les deux observations de Della Volta qui, toutes trois, concernaient des formes à prédominance splénomégaly.

II. — Formes à début splénomégaly.

Depuis Ziegler, il a été publié certains cas de granulomatose maligne dont la marche particulièrement ralentie aurait permis de suivre, durant plusieurs années, l'évolution d'une splénomégaly chronique isolée ; les manifestations ganglionnaires et viscérales habituelles, longtemps absentes, finissaient par apparaître, quelquefois malgré la splénectomie, et l'affection se généralisait. De tels cas sont rares : Curtis Burnam en signalait 1 cas sur 173 et les observations suivantes sont à retenir :

En 1911, Ziegler rapporte l'observation de Kümmel : une femme de 50 ans présente une rate-tumeur considérable sans hypertrophie ganglionnaire apparente et une fièvre récurrente à 40°. Après la splénectomie, une rechute se produit avec hypertrophie des ganglions sus-claviculaires et inguinaux. A l'autopsie, on constata une grosse tumeur rétro-péritonéale (Ziegler, il est vrai, ne mentionne pas l'examen histologique).

En 1924, Symmers cite le cas d'un malade en observation, chez qui une splénomégalie atteignant le pelvis était le seul signe observé. Finalement, un petit ganglion isolé apparut au cou, fut extirpé et se révéla granulomateux à l'examen.

En 1927, Vassiliu cite le cas d'un « garçon de 7 ans chez qui l'hypertrophie de la rate fut suivie, 9 mois plus tard, de celle des ganglions cervicaux et médiastinaux ».

En 1928, Aubertin rapporte aussi un cas de forme localisée splénomégalyque : « maladie découverte en 1920, la splénomégaly était le seul symptôme. Plus tard apparut un ganglion cervical gauche. En 1927, le symptôme dominant était encore la splénomégaly, qui atteignait la ligne médiane. Il existait en outre de nombreux ganglions abdominaux, quelques-uns très superficiels et un gros paquet cervical gauche ».

En 1929, P. E. Weill signale « une grosse rate isolée qui évolua lentement vers la cachexie. Dans les derniers jours seulement apparurent de discrètes adénopathies cervicales et axillaires ».

En 1932, Cailliau cite un cas à début splénique, sans adénomégaly. Il y avait, il est vrai, en même temps, « une hypertrophie de la diaphyse tibiale ». Plus tard, survint une hypertrophie des ganglions cervicaux dont la biopsie montra la nature granulomateuse.

Il est difficile de se faire une idée exacte des faits d'après ces observations qui sont d'inégale valeur ; cer-

taines sont courtes, et par trop résumées, la recherche attentive des adénopathies profondes, médiastinales entre autres, n'a pas été toujours minutieusement pratiquée, les malades n'ont pas été, dans tous les cas, suivis assez longtemps.

Ces observations semblent cependant établir, dans le cadre clinique de la maladie de Sternberg, la précession possible d'une splénomégalie isolée. Mais rien ne dit qu'il n'existe pas en même temps, au point de vue anatomique, une autre localisation profonde de la granulomatosé maligne qui aurait passé inaperçue. Cette question rejoint donc celle des formes splénomégaliqúes pures, dont l'existence est des plus discutées.

III. — Formes splénomégaliqúes pures.

a) Il est des cas où l'exploration clinique et radiologique soigneuse de tous les territoires lymphatiques superficiels et profonds, de tous les viscères, demeure négative. La splénomégalie reste alors une symptôme isolé et sa nature granulomateuse n'est parfois affirmée qu'après la splénectomie.

Nous ne retiendrons pas l'observation de Catsaras (1924), qui a trait à un sujet de 30 ans, atteint depuis deux mois d'une affection fébrile, d'allure septicémique. L'examen révélait comme seuls symptômes, une splénomégalie considérable, sans ganglions perceptibles. L'autopsie montra une rate de 3 kilogs ; mais il y avait, en outre, atteinte granulomateuse des ganglions abdominaux.

Bezançon et Lecène déclarent avoir observé une forme splénique où la température ressemblait à celle d'une rétention purulente et d'un abcès sous-phrénique. L'intervention chirurgicale montra une grosse rate, avec lésions typiques de granulomatose maligne, sans ganglions.

Cette observation est trop courte pour être retenue.

Achard, Bariéty et Desbucquois, en 1931, signalent un cas de « granulomatose maligne à forme splénique pure » où, disent-ils, « la grosse rate fut le signe physique presque exclusif » durant l'évolution de la maladie. Il y avait absence de prurit et de ganglions superficiels. La splénectomie révéla le granulome malin.

Mais, l'examen radiologique montrait « une ombre ganglionnaire médiastinale débordant vers la droite au-dessus de la crosse aortique ».

Cette observation ne saurait donc être retenue : la splénomégalie n'était cliniquement pas isolée. Il n'y eut, d'autre part, pas d'autopsie.

Les trois observations suivantes, au contraire, semblent démontrer l'existence, au seul point de vue clinique, de formes splénomégaliqes pures de la maladie de Sternberg.

Dans l'observation 15 de Zeigler, le début se fit par des manifestations gastriques et de la diarrhée ; après un stade de latence, les douleurs reparurent dans l'hypocondre gauche, la cachexie s'installa tout à coup, avec une tumeur splénique volumineuse. L'examen viscéral était négatif, le foie non palpable ; il n'y avait pas de ganglions périphériques.

Mais l'état du médiastin n'est pas indiqué, l'évolution ultérieure n'est que brièvement signalée et il n'y eut pas d'autopsie.

En 1913 : Wade signale une splénomégalie isolée chez un homme de 55 ans, sans adénopathies superficielles. La splé-

nectomie montra une granulomatose de la rate, confirmée par l'histologie. Lors de l'intervention, on constata l'absence de ganglions abdominaux.

En 1924 : Symmers (cas 10) rappelle l'observation d'une jeune fille de 18 ans qui savait depuis trois ans qu'elle possédait une tumeur dans la portion gauche de l'abdomen. Le pôle inférieur de la rate était situé à 2 cm. $\frac{1}{2}$ au-dessus de l'arcade crurale. Il n'y avait pas de ganglions superficiels. La splénectomie montra une rate avec lésions typiques de granulomatose.

Beaucoup de ces observations restent discutables. Il semble cependant que la splénomégalie puisse rester cliniquement isolée et constituer le seul symptôme apparent, pendant toute l'évolution de la maladie.

b) Existerait-il des cas de granulome malin à localisation liénale exclusive ? Sont-ils anatomiquement prouvés ?

Ziegler, Hirschfeld avaient déjà posé la question des granulomes primitifs de la rate. Guggenheim en contestait la réalité, et Colrat déclarait que de tels faits étaient « exceptionnels mais possibles ».

A vrai dire, nous n'en connaissons aucune observation démonstrative ; la splénomégalie peut rester cliniquement isolée, mais l'autopsie n'est pas pratiquée (cas de Ziegler), ou bien elle montre des lésions profondes qui avaient passé inaperçues (Catsaras). De même dans les cas où l'on pratiqua la splénectomie (Ziegler, Symmers, Mellon, Wade, Curtis et Doumer, Bezançon, Achard, Nobécourt), la généralisation n'a pas tardé à se produire ou bien l'observation a été publiée peu après l'intervention et les malades ont été perdus de vue. Ils

sont quelquefois morts d'affection intercurrente après l'opération, comme dans le cas de Mirizzi, mais sans qu'il y ait eu vérification nécropsique. Rien ne permet donc d'affirmer que la rate puisse constituer « la localisation primaire » de la maladie de Sternberg ; aucun fait précis ne permet de supposer que la splénectomie, faite à un stade précoce, soit capable de supprimer le premier repaire du virus et d'éviter ainsi la généralisation ultérieure.

Ce fait se rattache d'ailleurs à certaines hypothèses pathogéniques qui ont été soutenues sur la porte d'entrée du virus granulomateux et son mode de diffusion dans l'organisme : en effet selon Ziegler, Ferrata, Coronini, Introzzi et d'autres, l'agent de la maladie pourrait peut-être pénétrer par le tractus digestif ; de là, se propageant par voie lymphatique, il gagnerait d'abord les relais ganglionnaires mésentériques et rétro-péritonéaux et dans un deuxième stade seulement, atteindrait le torrent circulatoire. Ainsi que le dit Ziegler, la rate ne se trouverait pas théoriquement sur le chemin direct de l'infection et la splénomégalie serait donc contemporaine de la phase de généralisation.

Ce ne sont là que des hypothèses sur lesquelles nous ne saurions prendre parti. Elles méritaient cependant d'être mentionnées à propos des formes splénomégali-ques pures de la maladie de Sternberg. La réalité de ces dernières formes est, comme nous l'avons vu, des plus discutables et cela cadre bien avec la théorie de la propagation lymphatique de l'affection. Il faudrait, par contre, admettre avec Oppenheim, l'inoculation sanguine de la granulomatose maligne ou, avec Introzzi,

le cheminement de son virus à contre-courant dans les canaux de la lymphe, pour expliquer la possibilité d'un début splénique réel du granulome malin ; et une telle supposition pathogénique reste difficilement conciliable avec la singulière prédilection que possède l'affection pour le système lymphatique.

En définitive, il ne semble nullement prouvé que la maladie de Sternberg puisse naître dans la rate et l'authenticité de ses « formes liénales pures » doit être, pour le moment, révisée.

Il n'en est plus de même des formes digestives de l'affection, qui seules parmi les localisations abdominales, mériteraient peut-être le qualificatif d'anormales au sens où nous l'entendons.

SIXIÈME CHAPITRE

Formes digestives.

Il est naturel que les tissus lymphoïdes et conjonctifs du tractus digestif puissent être le siège des lésions de la granulomatose maligne.

Les voies digestives supérieures sont rarement atteintes : pour Ziegler, l'envahissement des amygdales se rencontrerait dans 5 % environ des formes généralisées et pourrait pour Simmons, constituer le premier signe de l'affection. Curtis Burnam cite 5 cas où l'envahissement ganglionnaire aurait succédé à une amygdalectomie et Holding et Brown conseillent même de faire suivre cette opération par la roentgenthérapie.

Duthoit, Westphall, Sternberg, Terplan, Vogt, Grossmann et Schlemmer ont rapporté des cas d'atteinte granulomateuse de l'anneau lymphatique de Waldeyer, de la base de la langue, de l'épiglotte et de la partie supérieure du pharynx, au cours de formes généralisées. La localisation œsophagienne n'est pas plus fréquente.

(Isaac et Hirschfeld, Hedinger, Kren, Sternberg, Babiantz, Mario Scarzella).

On ne peut nullement opposer la rareté de ces localisations, à la théorie qui soutient la pénétration possible du virus granulomateux par les voies digestives supérieures, dans les formes avec adénopathies cervicales. Il est en effet bien d'autres processus morbides, dont l'inoculation ne s'accompagne pas forcément d'un chancre révélateur, au point d'entrée.

Pour Symmers et d'autres auteurs, l'agent pathogène du granulome pénétrerait surtout par voie digestive abdominale et se localiserait alors aux ganglions mésentériques ou rétropéritonéaux. Mais il semble qu'il puisse également réaliser des lésions gastro-intestinales que nous allons maintenant envisager.

L'ATTEINTE GASTRO-INTESTINALE PAR LE GRANULOME MALIN

I. — Historique.

Ces dernières années, particulièrement à l'étranger, les observations de granulomatose maligne digestive ont été rapportées en assez grand nombre. Depuis le cas initial de Schlagenhauser paru en 1913, nous avons pu en retrouver 47 nouveaux dans la littérature. On en trouvera la liste détaillée, les noms des auteurs et les références bibliographiques, dans les mémoires très documentés de Titu Vassiliu, Coronini, Mlle Novicki. Aux

43 observations réunies par ce dernier auteur, nous ajouterons celle de Rindgal et les quatre observations de Braine, Vasant Khanolkar, Ramond, Chêne et Soullès, Foulon et Busser, les seules publiées en France.

II. — Généralités.

Avec Sven Junghagen et d'autres, nous estimons qu'il faut établir une distinction, parmi les cas de granulomatosose maligne gastro-intestinale.

Les lésions digestives peuvent, en effet, s'associer à un tableau d'adénie généralisée et sont alors une découverte d'autopsie.

D'autres fois elles prédominent nettement et la symptomatologie gastro-intestinale occupe le premier plan de la scène clinique. Mais à bien les rechercher, on constate alors la présence de quelques symptômes majeurs de la maladie de Sternberg.

C'est ainsi qu'il existait du prurit, dans le cas de Wald. La rate était palpable dans le deuxième cas d'Hayden-Apfelbach. La palpation percevait des ganglions cervicaux dans le 2^e cas de Schlagenhauser et le 3^e d'Apfelbach, une tumeur sous-maxillaire dans celui de Drope, quelques ganglions inguinaux dans ceux de Froboese et de Titu Vassiliu.

Nous nous occuperons seulement des cas qui se présentent sous le masque anatomique et clinique d'une affection autonome de l'estomac ou de l'intestin. Il n'existe aucun signe majeur du granulome malin et la séméiologie de ces formes reste pure, pendant un temps très long

au bout duquel survient la généralisation. Ces observations rentrent donc tout à fait dans le cadre que nous nous sommes tracé, des formes anormales de la maladie de Paltauf-Sternberg.

III. — Etude clinique des formes gastro-intestinales isolées de la granulomatose maligne.

Lorsque l'affection se cantonne de façon exclusive au tube digestif, les grands symptômes majeurs du granulome font défaut et l'allure clinique est entièrement dénuée de spécificité.

Les douleurs tardives que calme l'ingestion d'aliments ou d'alcalins, les hématomésés parfois mortelles, peuvent faire croire à un ulcère de l'estomac ou du duodénum. D'autres fois, le tableau est celui d'une sténose pylorique (Terplan et Wallesch), d'un ulcéro-cancer ou enfin d'un néoplasme gastrique avec son anorexie, ses troubles dyspeptiques, son amaigrissement et la présence d'une lacune ou d'une amputation pylorique, vues à l'examen radiologique par Froboese, Scott et Formann, Apfelbach.

L'allure est parfois celle d'une entérite tuberculeuse. La diarrhée (Sternberg) ou un syndrome dysentérique (Braine) peuvent être prédominants. Il est paradoxal, en tous cas, de noter la fréquence relative de la diarrhée dans les formes généralisées du granulome malin qui épargnent le tractus gastro-intestinal et sa rareté dans les formes digestives pures de la maladie, où domine le plus souvent un syndrome de substruction chronique.

La palpation révèle parfois une volumineuse tumeur abdominale. Mais l'iléus, l'hémorragie intestinale, l'invagination peuvent être les premiers signes (Nowicki) et la perforation intestinale peut brutalement interrompre l'évolution.

L'intervention chirurgicale est alors fréquemment pratiquée. Mais l'examen histologique se révèle seul capable d'emporter le diagnostic, l'aspect macroscopique des lésions ne permettant nullement de reconnaître le granulome malin.

IV. — Etude anatomique.

Les lésions digestives de la granulomatose maligne possèdent certaines particularités qui tiennent à leur aspect, à leur localisation et à leur diffusion.

1) *L'aspect* peut être celui d'une tumeur néoplasique avec des noyaux enchâssés dans la muqueuse : leurs bords sont durs, à pic, « comme des murailles » (Sternberg); ils se développent sous la séreuse ou végètent dans la lumière intestinale.

On aperçoit, d'autres fois, une induration étendue, en nappe superficielle, ou bien un épaissement en masse de la paroi, rétrécissant la lumière intestinale (Nowicki, de Groot, Wade, Omodei-Zoroni, de Jong). Ces sortes de tumeurs sont recouvertes d'une muqueuse qui se cartonne et se godronne « à la façon des circonvolutions cérébrales ».

Ces formations nodulaires et infiltrées s'associent entre elles et peuvent donner des ulcérations multiples à fond adénoïde et à bords épais.

L'aspect est plutôt celui d'une linite plastique d'un cancer, d'une ulcéro-cancer, d'un ulcère rond, d'une tuberculose multi-ulcéreuse.

2) *La localisation des lésions* est, par contre, plus particulière à la granulomatosose maligne, mais sans qu'il s'agisse là d'un fait de valeur absolue.

Très rarement le granulome malin atteint le gros intestin, que ce soit le rectum, le colon sigmoïde (Sussig, Apfelbach), le cecum (Braine) ou la valvule iléo-cœcale (Goedel, Catsaras et Georgontas, Omodéi-Zoroni).

Lorsque l'estomac est seul envahi, la granulomatosose se localise surtout au pylore et à l'antra pré-pylorique, mais aussi à la petite courbure et au cardia (Junghagen, Scott et Formann, Steindl, Kan, Apfelbach, Froboese, Vassiliu, Ramond).

Les localisations mixtes, gastro-intestinales ou « gastro-duodénales » de Vassiliu se rencontrent plus couramment (dans 12 cas sur 29 réunis par Apfelbach) et seraient assez significatives du granulome.

Le plus fréquemment enfin, c'est l'intestin grêle qui est envahi, surtout dans ses parties hautes, telles que le duodénum, le jejunum et l'iléon supérieur (16 cas sur 29 d'Apfelbach)).

Mais toutes ces particularités ne sont pas uniquement le fait de la maladie de Sternberg. Si la tuberculose se localise avec prédiction à l'iléon terminal, le lymphosarcome affectionne les parties hautes de l'intestin grêle, tout comme le granulome malin.

La meilleure caractéristique de cette affection reste donc l'atteinte conjuguée de l'estomac et de l'intestin, qui témoigne ainsi de la multiplicité habituelle des lésions.

3) Les localisations digestives de la maladie de Sternberg sont d'ordinaire *multiplés et diffuses* : ainsi est-il des nombreux nodules et des ulcères qui s'échelonnent à des hauteurs variables du tractus gastro-entérique ou voisinent dans le même anse intestinale. L'étendue des lésions reste aussi très significative, ainsi qu'en témoignent ces infiltrations granulomateuses qui, comme dans les cas de Nowicki, couvraient de grandes longueurs et sténosaient l'intestin sur quinze centimètres de long.

Mais la tuberculose et certains néoplasmes peuvent aussi réaliser, sur le tractus digestif, de telles lésions multiples, diffuses, étagées.

4) Les formes gastro-intestinales localisées de la maladie de Sternberg s'accompagnent fréquemment d'*adénopathies régionales et satellites*, mésentériques ou pyloriques, qui permettent, quand elles ne sont pas trop développées, une exérèse chirurgicale des lésions.

L'intervention reste le plus souvent inefficace et dans les cas d'Ogloblina, Catsaras, Eberstadt, Sussig, Scott, Apfelbach, n'empêcha pas la récurrence.

Quelques observations permettent cependant de parler de guérison post-opératoire. Les cas de Steindl, Froboese, Foulon et Büsser ne peuvent être retenus, car les malades ont été trop vite perdus de vue.

On ne connaît en réalité que deux cas de survie prolongée après cure radicale de la lésion : le malade de Brai-

ne, quinze mois après l'intervention, était dans un état excellent. La malade de Vassiliu, deux ans après l'opération, était bien portante et son examen général était négatif. Mais le recul du temps et le critère évolutif, insuffisamment prolongés, ne permettent pas encore de parler de guérison définitive.

Si la curabilité de la granulomatose maligne digestive n'est pas absolument démontrée, certaines constatations tendent à en montrer la possibilité.

5) L'existence semble en effet prouvée, *de formes gastro-intestinales strictement isolées* du granulome malin. Il s'agit de cas dont l'évolution fut interrompue par une perforation spontanée de l'intestin, rapidement mortelle ou par une intervention chirurgicale suivie d'échéance fatale. Ces accidents fortuits ont permis de saisir la maladie à un stade précoce, ils démontrent la réalité de l'atteinte exclusive du tractus digestif par le granulome, et l'intégrité des autres organes.

Ainsi dans le cas de Heyman-Hatry (1926), l'autopsie révéla une vaste ulcération du grêle, adhérente à l'utérus. Seuls quelques ganglions régionaux étaient atteints. Les autres zones ganglionnaires, les organes, et en particulier la rate, étaient sains.

Dans le 3^e cas de T. Vassiliu, la mort survint brusquement par péritonite. L'autopsie révéla des lésions granulomateuses duodénales. Les organes ne présentaient que des lésions septiques.

Le cas de Nowicki, brusquement clôturé par un iléus, montra une infiltration de l'intestin grêle et des ganglions mésentériques de voisinage, alors que les autres ganglions su-

perficiels et profonds, les viscères ne présentaient aucune altération.

Dans ces trois observations, c'est le seul examen histologique qui a révélé l'intégrité des organes et montré la nature granulomateuse des localisations digestives, alors que ni le tableau clinique, ni l'aspect macroscopique des lésions ne pouvaient entraîner la conviction.

V. — Diagnostic histologique.

Dans les formes digestives pures, comme dans toutes les « formes locales » de la granulomatose maligne, l'examen histologique est seul capable de fournir un critère de certitude : il faut donc se montrer extrêmement sévère dans l'appréciation des coupes et exiger un minimum de signes histologiques, avant d'affirmer le granulome malin. Si le microscope révèle les caractères typiques de cette affection, aucune hésitation n'est possible ; mais si l'on a le moindre doute sur la nature de la lésion, il faut réserver le diagnostic.

Ces règles générales s'imposent avec une force particulière, en ce qui concerne la granulomatose maligne localisée du tube digestif : il est en effet certaines lésions gastro-intestinales dont la structure histologique est fort voisine de celle de la maladie de Sternberg, mais en diffère par l'absence de caractères primordiaux.

Beaucoup de ces cas ont été néanmoins rapportés à la granulomatose maligne ou étiquetés formes anormales de la maladie de Sternberg, granulomatoses ou lympho-granulomatoses atypiques.

S'agit-il, au contraire, de tumeurs connues ou de granulomes malins authentiques, dont la formule histologique aurait été modifiée par une inflammation chronique surajoutée, à point de départ intestinal ?

Ne s'agirait-il pas plutôt de lésions particulières de l'intestin, encore inconnues et non décrites jusqu'à présent ?

Ce sont là autant d'intéressantes questions à envisager.

1) *Il existe sur le tube digestif, des lésions particulières qui sont histologiquement voisines de la granulomateuse maligne, sans lui être absolument superposables.*

Ces cas sont peu nombreux et ont été interprétés de façon variable : certains auteurs, en effet, les rangent à tort dans la granulomateuse maligne et, de la lecture des protocoles, il se dégage l'impression que les éléments sont insuffisants à autoriser un tel diagnostic et que le minimum de signes histologiques exigés manque le plus souvent. Le pourcentage élevé des cas de granulomateuse maligne digestive publiés à l'étranger demeure surprenant à côté du petit nombre des observations françaises, parmi lesquelles le seul cas de Braine semble pouvoir être rapporté à la maladie de Sternberg.

En effet, un premier examen avait fait conclure à une tumeur du groupe des sarcomes lymphoïdes. Ce diagnostic fut réformé par Lecène qui conclut à un granulome malin : la structure nodulaire des lésions, la présence de lymphocytes, de plasmocytes, de cellules de Sternberg, l'épaississement et la sclérose de la trame réticulaire, les nécroses sont bien, en effet, les lésions de la maladie de Sternberg. En outre, il y

avait une leucocytose à 14.800 avec éosinophilée sanguine à 12 %.

Quant à l'observation de Ramond, Chêne et Soulès, nous pensons qu'elle a été à tort rapportée à la granulomatose maligne.

Cette observation est en effet intitulée : « Un cas de lymphogranulome malin, son origine cancéreuse ». La sclérose n'est pas signalée. Il y est figuré en outre des termes de transition entre les cellules épithéliales et les cellules de Sternberg. Etant donné ce que nous savons de la filiation conjonctive de ces dernières, il nous semble que les plus fortes réserves peuvent être faites sur ce cas et son identification à la granulomatose maligne.

Sans vouloir nier l'existence des formes digestives pures de la maladie de Sternberg, véritables chancres granulomateux d'inoculation, nous croyons que ce diagnostic est porté quelquefois de façon hâtive et sans les critères suffisants. Il est d'ailleurs très difficile, d'après les descriptions morphologiques écrites et les protocoles des diverses observations, de se faire une idée exacte de la nature des lésions. L'étude critique des cas publiés est très malaisée et ne saurait amener à des conclusions fermes. Elle doit nous rendre seulement plus exigeants pour le diagnostic de certaines lésions intestinales que l'on pourrait trop rapidement rapporter à la granulomatose maligne.

Certains semblent avoir entrevu cette difficulté, quand sous le nom de « lymphogranulomatoses ou granulomatoses atypiques » de l'intestin, ils ont décrit des lésions dont la formule histologique ne rappelait pas absolument celle de la maladie de Sternberg et les commentai-

re qui accompagnent ces observations traduisent, bien souvent les hésitations des auteurs.

Ainsi en est-il de l'observation III d'Herbitz concernant une lésion infiltrée de l'estomac. Il y a bien un polymorphisme cellulaire marqué (cellules mononucléées, lymphocytes, polyblastes, plasmocytes, éosinophiles). Mais l'absence de cellules de Sternberg est à considérer, la sclérose, l'état du réticulum, les nécroses ne sont pas signalées. L'auteur lui-même d'ailleurs conclut à « un aspect d'inflammation chronique, sans tableau typique de granulomatose ».

Le cas 23 de Terplan et Mittelbach concerne une ulcération infiltrée de l'estomac et de l'intestin, avec hypertrophie des ganglions mésentériques, paraaortiques « sans image typique de granulome » : il y avait une infiltration diffuse de cellules mononucléées dans l'estomac, de cellules endothéliales et réticulaires dans les ganglions (réaction ganglionnaire identique à celle du « typhus »). Les auteurs classent cependant cette observation, comme une « forme précoce » de la maladie et comme un cas de porte d'entrée digestive.

Le cas 29 des mêmes auteurs a trait à une ulcération infiltrée du haut-jejunum. Il y avait des ganglions mésentériques inguinaux, axillaires, cervicaux. Microscopiquement, l'ulcération intestinale montrait des plages d'aspects sarcomateux (cellules rondes à noyaux clairs, en mitoses) entourées de fibroblastes, de leucocytes, d'éosinophiles, rappelant le tableau d'une inflammation chronique. Pour l'auteur, les ganglions présentaient l'aspect d'une hyperplasie inflammatoire simple non spécifique, ce qui éliminait le lymphosarcome. Terplan et Mittelbach discutent le diagnostic entre « une tumeur mésenchymateuse maligne, de type réticulolymphocytaire, différenciée dans le sens d'un sarcome lymphoblastique et une forme blastomateuse de granulome ». Ils admettent ce dernier diagnostic et concluent à « une forme pure de granulome intestinal cancéreux ».

Nous ne saurions de même admettre l'observation de Vasant Khanolkar, publiée sous le titre de « lymphogranulomatose atypique » de l'intestin. Il y a bien un certain polymorphisme cellulaire. Mais la sclérose et les éléments de Sternberg ne sont pas mentionnés. Les microphotographies ne sont nullement convaincantes et l'aspect est plutôt celui d'un sarcome.

MM. Foulon et Busser ont récemment publié un cas qui se caractérisait par une infiltration lymphocytaire uniforme de l'intestin, accompagné de quelques polynucléaires et de rares éosinophiles qui devenaient plus nombreux à mesure que l'on s'approchait de la surface interne de la muqueuse. Les auteurs reconnaissent l'absence des caractères habituels du granulome malin de Paltauf-Sternberg et admettent une « lymphogranulomatose atypique ».

Dans ces lésions gastro-intestinales, il manque un certain nombre de caractères histologiques primordiaux du granulome malin : le polymorphisme partiel et discret, la faible intensité de la réaction fibreuse, la rareté des grandes cellules contrastent avec l'aspect homogène des plaques cellulaires qui revêtent rarement le type nodulaire et les protocoles histologiques se caractérisent par la prudence de leurs conclusions. A cette attitude réservée des auteurs, plusieurs explications peuvent être données.

2) *La localisation digestive de certains processus néoplasiques ou inflammatoires connus peut-elle modifier leur formule histologique normale et accentuer leur ressemblance avec le granulome malin ?*

L'éosinophilie et la polynucléose, une légère plasmocytose ainsi qu'une faible réaction scléreuse sont fré-

quentes dans les tuniques intestinales chroniquement infectées ; elles diminuent de valeur comme test de granulomatose maligne.

Elles se rencontrent dans certaines tumeurs, lymphoïdes ou non, de l'intestin et peuvent leur communiquer un polymorphisme d'autant plus trompeur que les éléments sarcomateux évoluent parfois, comme nous l'avons vu, vers des cellules géantes du type des cellules de Sternberg.

Il est permis enfin de se demander si l'état d'inflammation chronique intestinale ne pourrait pas modifier les lésions habituelles de la granulomatose maligne qui, à l'intestin et du fait de cette association, prendrait une allure histologique d'interprétation difficile.

Nous voyons donc que l'étude des lésions digestives du granulome malin se heurte à certaines difficultés et peut être sujette à caution. Mais à examiner les ganglions voisins, on évite les causes d'erreurs qui tiennent à l'état d'infection de l'intestin : ainsi en était-il du deuxième cas d'Hayden Apfelbach où l'ulcération gastrique se révélait histologiquement peu caractéristique, alors qu'un ganglion voisin présentait les lésions typiques du granulome malin.

3) *Existe-t-il, à l'intestin, des lésions inflammatoires mal précisées ou des granulomatoses d'étiologie inconnue, histologiquement voisines de la granulomatose maligne de Palttauf-Sternberg.*

Il est, sur l'intestin, tout un groupe de lésions encore indéterminées : ainsi en est-il de ces « tumeurs inflam-

matoires », de ces « tumeurs à histiocytes » décrites par Grynfeldt et Lapeyre et qui attendent encore leur individualisation. L'étude que nous avons faite plus haut, de ces prétendues « granulomatoses atypiques » du tube digestif, nous a montré que certaines lésions inflammatoires de l'intestin pouvaient réaliser un certain bariolage tissulaire et donner naissance à un vrai tissu de granulation rappelant de loin celui de la granulomatose maligne.

Il ne faudrait donc pas rapporter à cette maladie, en vertu de ressemblances histologiques plus ou moins éloignées et discutables, toutes ces tumeurs mal précisées et ces granulomes localisés, dont l'existence peut seulement être soupçonnée et dont le nombre trop restreint empêche actuellement une étude d'ensemble.

VI. — Conclusions.

Toutes ces restrictions n'entament pas la valeur du diagnostic microscopique des formes digestives localisées de la maladie de Sternberg ; elles indiquent seulement toute la difficulté de la discrimination.

L'existence de ces formes semble cependant ressortir de certains cas publiés qui possédaient une figure histologique typique. Peut-on les considérer comme des foyers primaires de la maladie et de véritables chancres d'inoculation gastro-intestinale ? Le fait est possible, ainsi qu'en témoignent les observations où l'exérèse chirurgicale a été suivie de guérison.

SEPTIEME CHAPITRE

Formes médiastinales.

Nous nous étendrons peu sur cette localisation qui est une des plus fréquentes et des mieux étudiées de la granulomatose maligne. A notre avis, la question est de savoir s'il existe des formes de cette affection dont la localisation médiastinale primitive soit anatomiquement et cliniquement prouvée.

1) *Du point de vue anatomique*, on a pu décrire des formes médiastinales postérieures et antérieures, qui donneraient naissance à des tumeurs volumineuses bien encapsulées. La surface de ces masses granulomateuses se révèle uniforme à la coupe, tantôt fibreuse, tantôt molle et succulente, et il n'est plus possible d'y reconnaître les limites des anciens ganglions, probablement fusionnés. Ces tumeurs se développent d'ordinaire dans les ganglions du médiastin postérieur et semblent essaimer aux alentours par voie lymphatique. D'autres fois,

nées dans l'espace rétro-sternal, elles envahissent les formations voisines.

Le volume de ces masses a pu les faire prendre autrefois pour des sarcomes et servir d'argument à la théorie de la nature néoplasique de la maladie de Sternberg.

A propos des formes médiastinales antérieures, Fischer, Gibbons, Marchinson, Parkes Weber et Ledingham, Chiari, Lyon, Yamasaki, Arkın, Barlocco et surtout Ewing ont soutenu qu'il s'agissait de tumeurs malignes du thymus.

En réalité, nous retrouvons simplement ici ces aspects de prédominance locale qui sont si particuliers aux localisations superficielles ou profondes de la granulomatose maligne. Celle-ci peut se développer dans le tissu conjonctif de la glande thymique ou de ses vestiges et « rien n'indique, dans la structure histologique de la tumeur médiastinale et des foyers viscéraux, qu'il puisse s'agir de « tumeurs thymiques » véritables ».

Par contre, il semble qu'on puisse admettre le début possible de la granulomatose maligne dans les ganglions du médiastin. Sans doute l'autopsie révèle rarement leur atteinte exclusive et montre le plus souvent un envahissement de l'appareil pleuro-pulmonaire et des ganglions hilaires. Mais ces propagations discrètes et secondaires s'expliquent assez par la richesse des connexions lymphatiques et le voisinage intime des organes du médiastin ; elles ne sauraient, en tout cas, contredire l'existence anatomique de granulomatoses malignes à début médiastinal.

2) *Du point de vue clinique*, l'atteinte du médiastin est le plus souvent secondaire à celle des ganglions du cou. Mais à côté de cette forme cervico-médiastinale, la tumeur profonde peut inaugurer la scène clinique et rester isolée fort longtemps. Pour Ziegler, il serait fréquent que de telles formes n'atteignent pas le stade de cachexie et de généralisation, car leur fin serait prématurée, et leur évolution, interrompue par des accidents mortels de compression.

Il serait facile de multiplier les exemples de ces granulomatoses malignes à début médiastinal, mais nous retiendrons à leur propos une seule particularité : ces formes sont en effet précédées fréquemment d'épisodes fébriles et grippaux, de congestions pulmonaires et d'hémoptysies. De la lecture des observations publiées, nous avons pu nous convaincre de la fréquence de telles manifestations annonciatrices, sur lesquelles Henri Durand insiste, lui aussi. Sur cinq cas à localisation médiastinale, Terplan et Mittelbach en notent trois où le début fut marqué par des signes d'infection aiguë des voies respiratoires qui peuvent être interprétés, disent-ils, comme la première manifestation de l'infection granulomateuse.

Nous avons insisté sur ces formes médiastinales localisées de la maladie de Sternberg : car elles peuvent être considérées comme la première réaction du système lymphatique contre la pénétration trachéo-bronchique du virus.

Cette hypothèse semble tirer confirmation de l'étude des formes respiratoires de la maladie.

HUITIÈME CHAPITRE

Formes respiratoires.

Le granulome malin se localise à toutes les hauteurs de l'arbre respiratoire, mais l'atteinte pleuro-pulmonaire est de beaucoup la plus commune et la plus intéressante. En 1918, M. le Professeur Favre y insistait déjà et en formulait la première classification clinique. Dès lors, d'innombrables publications ont paru à ce sujet et il est relativement fréquent au cours d'une adénie éosinophilique prurigène, de voir une pleurésie cacher une tumeur médiastinale et coexister avec des adénopathies superficielles ou une splénomégalie (syndrome adéno-pleural de Merklen et Wolf, de Tassovatz).

Nous retiendrons seulement les cas où la localisation pleuro-pulmonaire est l'accident clinique révélateur d'une granulomatose maligne à peine ébauchée qui ne se complètera que lentement par la suite. Après l'étude des formes pleurales et pulmonaires, nous envisagerons rapidement l'atteinte des voies aériennes supérieures.

I. — Formes pleurales.

Leur *début clinique* est rarement pur. A lire les nombreux cas, intitulés granulomes « à début pleurétique », on s'aperçoit qu'il existait déjà souvent à la période initiale, une rate décelable et quelques ganglions augmentés de volume. La radiographie montrait parfois à ce moment une obscurité médiastinale ou des ombres hilaires. De telles manifestations atténuées demandent à être systématiquement recherchées, car elles font partie du syndrome majeur du granulome malin, et leur présence suffit à écarter de nombreuses observations, du cadre des formes pleurales primitives.

Ainsi en est-il, parmi tant d'autres, du cas de Ménétrier et de Mme B. Fontaine : depuis deux ans, il existait des symptômes de compression médiastinale. A l'entrée, on constatait avec un épanchement pleural, une adénopathie axillaire gauche. Le malade de Genevrier et Lorrain n'avait qu'une pleurésie droite. Mais l'examen radiologique montrait une volumineuse masse médiastinale.

Aussi ne pouvons-nous retenir, comme formes pleurales pures, qu'un petit nombre d'observations, et en particulier celles de Merklen, Wolf et Arnovljevitch, Boidin et Hamburger, Léon Bernard, Costè et Lamy, Achard et Escalier. La seule manifestation décelable de la maladie de Sternberg est alors un épanchement pleurétique : c'est la pleurésie granulomateuse, isolée et pure, qu'il est difficile de rapporter à sa cause ; aussi a-t-on cherché à préciser sa formule cytologique, qui ne

s'est pas révélée absolument caractéristique. Le début clinique est brutal, frappant un sujet en pleine santé, et simulant la pleurésie aiguë à frigore ; il peut être insidieux, s'accompagner d'un cortège de signes généraux et faire croire à la tuberculose. L'épanchement reste alors la seule manifestation morbide pendant un temps variable pouvant aller de cinq semaines jusqu'à quatre mois, comme dans le cas de Léon Bernard.

Mais souvent le malade présentait déjà depuis quelque temps, une altération de l'état général et une fatigabilité particulière, précédant quelquefois de deux ans la pleurésie, comme dans l'observation de Léon Bernard et simulant la phase d'imprégnation pré-tuberculeuse. Signations, ici comme dans les formes médiastinales, la fréquence des épisodes pulmonaires prémonitoires dans les antécédents immédiats ou éloignés de ces pleurétiques.

Ces manifestations témoignent donc d'un état morbide déjà présent. D'autre part, la pathogénie des épanchements pleuraux de la maladie de Sternberg est très complexe, et ces pleurésies initiales relèvent le plus souvent d'un trouble de compression ou d'une extension à partir de masses médiastinales. La pleurésie peut paraître isolée, au clinicien et déjà l'affection est en voie de généralisation, les lésions sont toujours plus avancées qu'il ne paraît.

L'existence de formes pleurales vraiment primitives, discutables déjà du point de vue clinique, le demeure encore plus du point de vue anatomique.

II. — Formes pulmonaires.

D'existence anatomique fréquente, les localisations pulmonaires restent d'ordinaire dans l'ombre des manifestations pleuro-médiastines et sont souvent muettes en clinique.

a) *Cliniquement*, il existe des observations où la lésion pulmonaire prime les autres atteintes du granulome et impose un type particulier de broncho-pneumonie, de pneumopathie chronique ou de cancer du poulmon.

Plus rares sont les cas où l'atteinte pulmonaire reste la manifestation clinique prédominante, apparemment isolée et semble constituer toute la maladie. Les exemples en sont relativement rares.

En 1921, MM. Favre et Colrat rapportent le cas d'un homme qui se présentait avec des symptômes de condensation massive de tout le poulmon droit, sous une mince lame de liquide pleural. Le malade présentait une température à grandes oscillations. Dix mois après le début des premiers symptômes, les ganglions firent leur apparition.

En 1928, Blum cite le cas d'un sujet de quarante-cinq ans, atteint d'état fébrile, à 39°2. On ne sentait pas le foie, ni de ganglions périphériques. La rate était palpable. La radiographie montra des hiles pulmonaires élargis, mais bien limités du parenchymé. Au milieu du champ pulmonaire gauche, à la hauteur de l'angle de l'omoplate, on voyait une ombre bien limitée, grosse comme une pièce de cinq francs, ayant pris plus tard la forme d'un œuf. L'évolution fut fébrile pendant cinq mois, un ictère progressif s'installa et la mort survint.

En 1929, Cordier, Levrat et Moulinier rapportent une observation de granulome malin à localisation pulmonaire primitive et solitaire. De février à juillet, la maladie évolua sous le masque d'une fièvre cryptogénétique avec petit épanchement pleural qui fit penser à une typho-bacillose. La radiographie montrait bien des aubes dans la région hilare. Il n'y avait ni rate, ni ganglions. Six mois après, les ganglions cervicaux, la splénomégalie et le prurit firent leur apparition et l'autopsie révéla une rate porphyre, de volumineuses adénopathies médiastines et d'énormes masses pulmonaires.

En 1931, Albot, Decourt et Soulas publient l'observation d'une malade qui, depuis quatre ans et demi, se plaignait de signes fonctionnels respiratoires (toux, expectoration, hémoptysies) et de quelques symptômes généraux (anorexie, sueurs, amaigrissement, fièvre). Une radiographie montra une image arrondie du tiers moyen du poumon droit, séparée de la paroi costale droite par une bande de tissu pulmonaire clair, tangente à l'ombre médiastinale, mais n'en émanant pas, oblitérant la partie inférieure de l'espace rétro-cardiaque. Il n'y avait pas de ganglion périphérique, à l'exception d'un tout petit ganglion axillaire gauche, du côté opposé à la tumeur pulmonaire.

Un an après, se produisit une augmentation de volume de l'adénopathie axillaire gauche. La biopsie ganglionnaire révéla le granulome malin. Un mois plus tard, il existait en plus une adénopathie discrète sus-claviculaire gauche et une tuméfaction sous-cutanée pré-sternale gauche. L'aspect de la tumeur pulmonaire n'avait pas changé.

Dans toutes ces observations, l'allure clinique est celle d'une affection pulmonaire autonome. D'autres fois, il s'agit d'une trouvaille radiologique qui décele en même temps qu'une tumeur médiastinale, des masses pulmonaires isolées (Held) ou un seul nodule parenchymateux bien

limité (Observation de Wessler et Greene, H. Durand) posant le diagnostic des opacités arrondies du thorax.

Bien plus rares encore sont les cas où l'ombre radiologique du poumon reste solitaire, coexistant avec un médiastin parfaitement libre. On pourrait presque alors parler de forme pulmonaire primitive de la granulomatose maligne : telles sont les deux observations de Blum et d'Albot, Décourt et Soulas ; mais dans la première, un examen soigneux révélait une rate palpable et dans la seconde, il existait un ganglion axillaire du côté opposé à la tumeur. Ce dernier cas posséderait cependant une très grande valeur, si l'apparition des premiers signes fonctionnels respiratoires, cinq ans auparavant, était à rapporter avec certitude à la granulomatose maligne.

b) Mais la réalité *anatomique* n'a pas encore été confirmée d'une telle forme à localisation pulmonaire initiale.

On ne saurait en trouver confirmation dans ce fait qu'à l'autopsie, les lésions pulmonaires sont plus développées, sinon « plus âgées » que celles du médiastin. La maladie de Sternberg excelle en effet à de telles extensions paradoxales de certains de ses foyers. Foulon en a observé des cas, particulièrement démonstratifs, où une granulomatose maligne généralisée quittait brusquement le cadre normal et se mettait à évoluer à la façon d'une affection pulmonaire massive et suraiguë. La prédominance viscérale est ici manifeste.

L'observation de Blum, qui concernait un cas de granulome pulmonaire cliniquement primitif, présentait à

l'autopsie qui fut pratiquée peu de temps après, des lésions de la rate, du foie ainsi que des adénopathies rétro-péritonéales et hilo-pulmonaires.

Les cas de MM. Favre et Colrat, d'Albot. Decourt et Soulas qui n'eurent pas de vérification anatomique, laissent bien suspecter, sans pouvoir le prouver, la possibilité d'un début pulmonaire de la maladie de Sternberg.

Cependant, Terplan aurait fait en 1922, à Prague, l'autopsie d'une femme âgée qui présentait pour toutes lésions, un foyer granulomateux isolé du lobe pulmonaire supérieur et une considérable hypertrophie granulomateuse des ganglions régionaux du même côté. Urchs considère ce cas comme un « foyer primaire certain » de la maladie de Sternberg dans le poumon, alors que Terplan et Mittelbach récusent cette interprétation.

Pourrait-il donc exister des « chancres d'inoculation pulmonaire » du granulome malin comparables à ceux de la tuberculose ? Est-il possible de considérer comme un argument en faveur de cette théorie, la fréquence des épisodes respiratoires que l'on retrouve dans les antécédents proches ou lointains des malades atteints de formes pulmonaires, ainsi qu'il ressort des cas de MM. Favre et Colrat, Ribadeau-Dumas, Jacob, Urchs, Achard et Escalier, H. Durand ?

Il nous reste à envisager maintenant l'atteinte des voies respiratoires supérieures par le granulome malin.

III. — Formes laryngées et trachéo-bronchiques.

Il est classique de comparer, dans la maladie de Sternberg, l'habituelle intégrité des voies digestives à celle des voies respiratoires supérieures. Le larynx et l'arbre trachéo-bronchique ne sont en effet que rarement envahis.

a) Il reste encore à montrer la possibilité d'une localisation initiale du granulome malin sur le *larynx* :

Dans l'observation de Châtelier et Guérin, il existait bien une infiltration granulomateuse d'une aryténoïde, mais elle fut constatée un an seulement après les premières adénopathies.

Dans le cas de Halphen, il s'agissait d'une granulomatose maligne qui débuta par un syndrome de dyspnée laryngée aiguë. La tumeur aryténoïdienne disparut bientôt spontanément et aucune biopsie n'y fut pratiquée. L'auteur discute la possibilité d'un œdème de la glotte, comme première manifestation clinique d'une maladie de Sternberg.

b) La *trachée* et les *grosses bronches* peuvent également participer à la maladie ; leur atteinte possède quelquefois une traduction clinique : un syndrome de sténose laryngée mortelle ou de sténose trachéale diagnostiquée au laryngoscope, une asphyxie terminale témoignèrent de l'atteinte des premières voies respiratoires, dans les cas de Vogt, de Frankénberger et Mayer, de Mayer.

Anatomiquement, les gros canaux aérifères sont d'ordinaire effondrés de dehors en dedans par le granulome. Mais l'atteinte intrinsèque de leur muqueuse est possible : Oscar Mayer, à propos d'un cas personnel, a bien

étudié la granulomatose maligne trachéo-bronchique qui reste rare, malgré les cas de Colrat, Ferrari et Commiotti, Ness et Teacher, Weinberg, Ziegler et Falkenheim, Czepa, Ménétrier, Symmers.

Ces observations concernent, pour la plupart, une atteinte des premières voies aériennes au cours de formes généralisées de la maladie de Sternberg et ne sont que de simples curiosités anatomiques.

Il est cependant des cas où la limitation des adénopathies thoraciques a permis à O. Mayer, à Fraenkel et Much de considérer l'infiltration de la muqueuse trachéo-bronchique comme une lésion de primo-inoculation de l'affection.

Fraenkel et Much rapportent un cas d'exulcération superficielle avec infiltration de la bifurcation trachéale et de la bronche principale droite. On pensa à un carcinome ulcéré de la trachée, accompagné d'un paquet ganglionnaire hilaire. Ce fut l'examen histologique qui montra le granulome malin.

*
**

Ces formes laryngées et trachéo-bronchiques, comme les localisations pulmonaires et médiastino-ganglionnaires isolées de la maladie de Sternberg, soulèvent la question de la pénétration possible du virus de l'affection, par les voies aériennes supérieures. Fraenkel et Much, O. Mayer, Mareschi, Urchs, Terplan et Mittelbach, Introzzi ont envisagé cette hypothèse.

Le granulome malin pourrait alors se localiser d'emblée sur le premier relai lymphatique rencontré en chemin et ainsi serait réalisée la forme médiastinale pure de l'affection.

Dans quelques cas exceptionnels, le granulome pourrait par contre se développer à son point d'entrée, sous forme d'un chancre d'inoculation trachéo-bronchique ou pulmonaire. Ce dernier point de vue n'est pas admis par tous : Terplan et Mittelbach le contestent et admettent que dans le cas de Terplan observé en 1922, il s'agissait d'un foyer pulmonaire secondaire à l'atteinte des ganglions trachéo-bronchiques : « Ce cas, disent-ils, est resté isolé et aucune autopsie n'a encore permis de conclure à un processus infectieux identique à la tuberculose ». De même, à leur avis, les atteintes granulomateuses de la muqueuse des bronches ne seraient que des foyers propagés des ganglions régionaux.

Toutes ces questions sont du plus haut intérêt : ce sont des hypothèses, assez séduisantes, il est vrai, mais qui malheureusement sont encore loin d'avoir fait leur preuve. Sans formuler aucune opinion personnelle à leur propos, nous avons néanmoins tenu à les rapporter brièvement

NEUVIÈME CHAPITRE

Formes cutanées.

I. — Généralités.

A la différence de ce qui se passe dans les autres lymphadénies, les téguments participent au tableau de la maladie de Sternberg, avec une certaine fréquence que Ziegler évalue au quart des cas et que Rolleston, Cole estiment à 25 et à 39 % des observations. Cette réaction cutanée serait même presque constante, si l'on y faisait rentrer toutes les « lymphogranulides » dont le prurit représente un des principaux éléments.

Pourrait-on parler de formes anormales de l'affection, à propos de ces tumeurs et infiltrations cutanées, de ces ulcères granulomateux si bien étudiés par Artz et capables de disparition et de cicatrisation spontanées, ainsi que Grossmann et Schlemmer, Kren en ont rapporté des exemples ?

A notre avis, ce n'est pas là que réside l'intérêt. Les observations restent exceptionnelles, où la granulomatose maligne cutanée précède d'un temps plus ou moins long l'apparition des adénopathies. Arndt, Dössecker, Breilkopf, Hoffman, Bader, Saalfeld, Frée, Artz, Haxthausen, Dupont en ont cité des cas qui ne sauraient nous retenir longtemps, maintenant que l'existence est prouvée de la granulomatose cutanée autochtone (Artz et Randak) et que l'on connaît le développement ubiquitaire de la maladie, aux dépens de tout ce qui tient au tissu conjonctivo-vasculaire. Et dans beaucoup de ces observations à début apparent cutané, il reste à prouver que la lésion tégumentaire représente bien la première localisation de la maladie et qu'il n'existe à ce moment aucun autre foyer latent.

Fort intéressants à notre point de vue sont au contraire certains cas où la granulomatose maligne se comporte à la façon d'une lésion tégumentaire locale, d'évolution lente. Le début en un point unique de la peau, le long intervalle de temps qui sépare cet accident initial du développement des adénopathies ou de la généralisation, permettent de parler de forme cutanée primitive de la maladie de Sternberg, et dans quelques observations rarissimes, d'une lésion possible de primo-inoculation.

Cette question des chancres d'inoculation tégumentaire de la granulomatose maligne a été soulevée par MM. Nanta et Châtellier, en 1925, à propos de deux cas personnels particulièrement suggestifs et cette hypothèse semble avoir pris corps, du fait de l'observation récemment publiée par MM. Nicolas, Favre et Croizat. Les

cas où l'on pourrait vraiment parler de lésion cutanée d'inoculation sont tout à fait exceptionnels : à en augmenter le nombre et à y rattacher des cas discutables, on diminuerait la valeur de ceux qui sont dûment établis. Aussi doit-on se montrer sévère dans la critique des observations publiées.

C'est ainsi que l'observation d'Artz, admise cependant par Nanta et Châtellier, ne saurait être retenue, à notre avis ; en effet, à s'en rapporter à l'observation, il semble que le début se soit fait simultanément aux ganglions et à la peau, (au thorax et au cou à la fois).

Le cas de Saalfeld (admis également par Nanta) eut une évolution un peu rapide (en seize mois). Le malade ne fut pas examiné au début, et ne fut régulièrement suivi que quatre mois avant la mort.

L'observation de Louste, Lévy-Fraenkel et Cailliau a toutes les apparences d'une forme cutanée primaire, mais le malade ne fut pas suivi dès le début et il eut été intéressant de l'examiner complètement au moment de l'apparition de la tumeur palpébrale. D'autre part, un an et demi après l'apparition de la lésion cutanée initiale, quand le malade entra à l'hôpital, les ganglions médiastinaux et pré-auriculaires étaient hypertrophiés, l'état de la rate n'était pas signalé.

Pour toutes ces raisons, nous ne saurions ranger ces observations parmi les formes cutanées primitives vraies de la granulomatose maligne.

**II. — Les formes cutanées primitives
et les chancres d'inoculation tégumentaire
de la maladie de Paltauf-Sternberg.**

Nous nous bornerons à la seule étude de ces formes dont cinq observations seulement nous ont paru suffisamment démonstratives.

L'observation de Kren (1922) est très suggestive du fait de la possibilité d'une inoculation exogène, du long intervalle de quatre ans et demi qui sépara l'accident primitif de l'évolution fatale. Le malade fut aussi parfaitement étudié et suivi à plusieurs reprises.

Un sujet présente une ulcération rebelle du talon droit, imputable au frottement de sa chaussure. Devant la ténacité de cette lésion, on pratique, au bout d'un an, une biopsie qui fait conclure à un sarcome. L'amputation est alors faite à mi-jambe avec curage des ganglions inguinaux. Leur examen histologique ne confirme pas le sarcome, mais est plutôt en faveur d'une inflammation chronique.

Deux ans plus tard, il apparaît une tuméfaction du genou gauche, qui s'ulcère bientôt et semble émettre sur la face interne de la cuisse, un chapelet de nodules recouverts d'une peau violacée. A la face interne de la cuisse droite, on retrouvait les mêmes noyaux qui semblaient marquer le chemin des voies lymphatiques. Les ganglions de l'aîne étaient gros ; les aisselles et l'épitrochlée, libres de ganglions.

Bientôt l'ulcération du genou gauche se cicatrise. D'autres ulcères apparaissent au genou droit, puis au scrotum et des nodules cutanés apparaissent successivement aux coudes, au cou, au périnée, à l'aîne. Il se produit enfin une escarre jugo-tonsillaire et la mort survient.

L'autopsie révéla une « lymphogranulomatose » généralisée avec figure histologique typique. Les coupes de la première biopsie talonnière furent réexaminées : elles présentaient des cellules de Sternberg « d'allure sarcomateuse ».

L'observation de Reinsberg et Kadlicky (1924) concerne une femme de cinquante-neuf ans qui, deux ans et demi auparavant, au cours d'une revaccination jenerienne, n'avait pas vu se développer de pustule, mais avait constaté en son lieu et place, une tache rougeâtre de la largeur d'un pouce. Trois mois après, survient une macule hémorragique de la conjonctive bulbaire de l'œil gauche et quatre mois après, une éruption nodulaire au siège de la revaccination, s'étendant à la partie antérieure de la cuisse et de la jambe, à la partie antéro-externe du bras et du visage. L'hypertrophie ganglionnaire se produisit d'abord sur le côté gauche du cou, puis sur le côté droit. L'examen révélait des ganglions cervicaux bilatéraux, sans autres adénopathies. La biopsie cutanée révéla un granulome malin typique.

Observation I de Nanta et Châtellier (1925). L'affection débuta par une lésion linguale médiane d'allure leucoplasique verruqueuse, rebelle à plusieurs traitements syphilitiques. La biopsie ne montre qu'une acanthose marquée de l'épiderme. Une large décortication de la tumeur est pratiquée ; neuf mois après, la tumeur s'est reformée, il n'y a aucune adénopathie, le malade se refuse à toute intervention. Quatre à six mois après, apparaissent des signes généraux et deux ans et demi après les premiers symptômes, surviennent des adénopathies parotidiennes, sous-maxillaires et axillaires qui se constituèrent en un mois et demi. Quatre ans après le début, le malade est hospitalisé, porteur de ganglions parotidiens, sous-maxillaires, axillaires et abdominaux, sans rate perceptible. La biopsie faite au début sur la langue fut réexaminée après coup et montra des lésions granulomateuses typiques, encore plus nettes sur le ganglion prélevé.

Observation II de Nanta. Chez une femme de vingt ans, le début se fit dix ans auparavant par l'apparition sur le bord cubital de la main, d'une nodosité grosse comme un pois, puis comme un œuf de poule. On en pratiqua l'extirpation. Au bout d'un mois, elle se reforma in situ, sous forme d'une tumeur violacée, grosse comme une mandarine. Il n'y avait alors pas de ganglions épitrochléens, mais bien des ganglions axillaires.

On amputa alors les deux métacarpiens et les deux doigts de la main, et un curage axillaire fut pratiqué. L'examen viscéral était négatif. Il n'y avait pas de rate. Trois mois après cette intervention, il n'y avait pas de récurrence locale ou axillaire du même côté. Mais, dans l'aisselle opposée, on percevait un ganglion gros comme une noisette. La tumeur de la main et les ganglions montraient des lésions typiques de granulome malin.

L'observation de MM. Nicolas, Favre et Croizat (1931) est de beaucoup la plus démonstrative : un pharmacien se pique avec une épine, au creux poplité, en 1911. Peu après, se développe, au siège de la piqûre, une petite tumeur cutanée, de la grosseur d'une noisette, qui s'ulcère et que l'on diagnostique sarcome. L'exérèse est pratiquée, la biopsie ne laisse aucun doute sur le diagnostic de granulome malin (infiltration dense ou nodulaire, lymphocytes, plasmazellen, éosinophiles, nécroses fibrinoïdes, sclérose, cellules de Sternberg). Et cependant, vingt ans après, il n'y a pas trace de récurrence, ni de généralisation, le sujet n'a aucune adénopathie, aucun signe de granulome malin.

Nous croyons que ces cinq observations peuvent être cataloguées comme formes cutanées primitives de la maladie de Paltau-Sternberg.

On retrouve en effet à l'origine, un traumatisme insignifiant ou une plaie accidentelle, tels qu'un ulcère re-

belle du talon, une plaie de vaccination jenerienne ou une piqure d'épine. A leur siège, se développent des lésions cutanées sous forme d'un papillome lingual, d'une volumineuse tumeur chéloïdienne de la main, d'une papule dure ou d'une petite tuméfaction qui s'ulcère. Elles siègent en un point quelconque des téguments, rarement sur les muqueuses, plus souvent aux membres et à leurs extrémités.

L'évolution se fait sur place et de façon singulièrement lente, car la lésion cutanée reste pure, pendant un laps de temps souvent fort long et qui peut durer plusieurs années. Elle est alors accessible à l'intervention chirurgicale qui, pratiquée dans quatre cas, se révéla trois fois inefficace. L'apparition des ganglions se fait alors à un stade tardif, à la racine du membre tout d'abord et l'on voit quelquefois des nodules tumoraux, faire suite à la lésion initiale et parsemer, en grains de chapelets, le trajet des voies lymphatiques (Kren). La maladie finit alors par se généraliser.

L'observation de MM. Nicolas, Favre et Croizat reste, à notre connaissance, unique dans la littérature. Elle montre en effet la possibilité de la guérison définitive d'une granulomatose maligne localisée du derme, par une cure chirurgicale suffisamment précoce. Quelles que soient les théories que l'on puisse émettre pour expliquer une telle évolution, cette observation garde une valeur considérable et rend fort plausible, semble-t-il, la théorie des chancres cutanés d'inoculation du granulome malin.

Ces documents ont en outre une grande portée pour la compréhension générale de la maladie et soulèvent

la question d'une inoculation tégumentaire possible du virus pathogène : M. le Professeur Favre l'admet depuis longtemps, car il lui a été donné d'observer plusieurs cas où une plaie accidentelle fut suivie de la tuméfaction des ganglions voisins et de l'éclosion d'une granulomateuse maligne. Weissmann-Netter insistait aussi, récemment, sur le même point. L'inoculation pourrait passer inaperçue, se faire en peau saine ou par l'intermédiaire d'une altération préexistante des téguments, de nature inflammatoire banale telle qu'une simple plaie atone. Tout se passerait alors comme si l'agent morbide ne se généralisait pas immédiatement et se localisait alors, pour un temps relativement long, au premier relais ganglionnaire qu'il rencontrerait sur sa route. Ainsi s'expliqueraient ces formes ganglionnaires superficielles qui restent longtemps stationnaires et limitées.

Dans des cas bien plus rares, l'inoculation directe de la peau pourrait donner naissance à un chancre granulomateux local de primo-infection, à formule histologique tout à fait caractéristique.

Cette question reste encore fort discutable. Mais elle rejoint celle des foyers primaires granulomateux que nous avons déjà étudiés dans leur localisation sur les voies respiratoires et le tractus digestif.

DIXIÈME CHAPITRE

Conclusions.

De la masse des documents publiés, nous avons gardé l'impression qu'il n'y avait aucun avantage à multiplier les types anormaux de la maladie de Sternberg. En effet :

- I. — La plupart des formes dites anormales de la granulomatosose maligne ne sont que des aspects cliniques frustes ou larvés de l'affection.

Ce sont, en effet, des cas où les grands signes majeurs font temporairement défaut, restent simplement ébauchés. D'autres fois, un signe mineur quelconque, accapare l'attention, telle localisation devient prédominante et les autres symptômes du granulome sont alors relégués dans l'ombre et l'oubli. Il en résulte autant

d'aspects frustes qui peuvent facilement prêter à confusion : c'est ainsi, pour prendre un exemple, qu'on a parlé de formes pseudo-néoplasiques, pseudo-tuberculeuses, de la maladie de Sternberg et tous ces tableaux larvés montrent la nécessité d'un examen général complet et parfois l'extrême difficulté du diagnostic.

Bien d'autres maladies peuvent nous offrir de tels tableaux cliniques incomplets et trompeurs.

Leur interprétation n'est, dans le cas qui nous occupe, soumise à aucune difficulté réelle, puisque la formule histologique des lésions se révèle tout à fait caractéristique.

II. — Nous retenons seulement les *granulomatoses malignes à localisation extra-ganglionnaire, solitaire et pure.*

La granulomatose maligne prend alors le masque d'une maladie locale et autonome qui, débutant en dehors du système ganglionnaire, en un point unique de l'organisme, y reste limitée fort longtemps avant de se généraliser. Une affection intercurrente vient parfois clore brusquement de telles évolutions et des autopsies complètes permettent alors de saisir le granulome à son stade initial. D'autres fois, la lésion localisée se prête à l'ablation chirurgicale qui, dans des cas exceptionnels, peut être suivie de guérison définitive.

Il est quelques observations qui remplissent ces conditions : elles ont trait à des localisations pulmonaires, mais surtout digestives et cutanées.

III. — Ces formes localisées soulèvent la question des chancres d'inoculation, pulmonaires, digestifs et cutanés de la maladie de Sternberg.

La stricte limitation du processus morbide semble reposer sur des bases solides, pour ce qui est de certaines formes cutanées et digestives de la granulomatose maligne. On a pu assimiler ces cas à de véritables « chancres » initiaux qui se développeraient au point d'inoculation ou au lieu de pénétration du virus pathogène. On a pu également appliquer la même hypothèse aux formes pulmonaires ou trachéo-bronchiques « primitives », dont la réalité demeure plus incertaine.

IV. — Dans ces formes, l'examen microscopique représente le seul élément de diagnostic : avant de conclure à la granulomatose maligne, il faut donc exiger une formule histologique absolument caractéristique de cette affection, surtout pour les lésions intestinales.

Le contexte clinique, dont on sait la valeur dans le diagnostic général de la maladie de Sternberg, ne joue évidemment plus dans ces localisations cutanées et digestives isolées. C'est alors qu'il faut s'entourer de toutes les certitudes et n'admettre la granulomatose maligne que devant des lésions histologiques absolument typiques.

A ne pas suivre cette règle, d'aucuns ont pu annexer à la maladie de Sternberg, certains sarcomes lymphoïdes de l'intestin à lésions remaniées et polymorphes ainsi que des lésions localisées du tube digestif, d'étiologie et de nature inconnues, mais dont la structure histologique, quoique comparable à celle du granulome malin, ne lui était pas identique. Mieux vaut réserver ces cas, que de les considérer, sans raisons suffisantes, comme des chancres granulomateux à formule microscopique jeune et non évoluée. Nous avons pu nous convaincre que la liste des formes digestives pures de la maladie de Sternberg gagnerait bien souvent à être diminuée, au profit d'une interprétation plus rigoureuse, et partant plus exacte, des coupes microscopiques.

La question change, pour les lésions digestives et tégumentaires localisées, qui présentent une figure histologique rigoureusement identique à celle du granulome malin. Selon certains auteurs (Cailliau, P. Chevallier et d'autres), il s'agirait alors de « lymphogranulomes simples », de granulomes bénins, essentiellement différents de la granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg, lymphadénie généralisée et toujours mortelle.

Une telle conclusion nous paraît, pour le moins, prématurée. Nous pensons que le caractère localisé d'une lésion ne suffit pas à éliminer avec certitude la granulomatose maligne, alors que la formule histologique est celle de cette affection. Il faudrait en effet, pour cela, prouver que d'autres entités morbides définies sont capables de réaliser les lésions caractéristiques de la maladie de Sternberg ; dans plusieurs processus, il est vrai, on a signalé des analogies de structure ou des

similitudes partielles avec cette affection ; mais les altérations histologiques ne sont alors jamais rigoureusement identiques, dans toutes leurs localisations, aux dégâts de la maladie de Paltauf-Sternberg. Et sans admettre la spécificité absolue des lésions histologiques de la granulomatose maligne, nous ne sommes pas loin de croire qu'une formule microscopique typique suffit à elle seule pour assurer le diagnostic des formes localisées de l'affection.

V. — En l'état actuel des connaissances, plusieurs explications peuvent être données de l'existence de ces formes isolées de la granulomatose maligne.

Il s'agirait peut-être de formes à évolution très lente qui resteraient à proliférer sur place, sans tendance à l'esaimage ou à la généralisation. Dans les observations de granulomatose maligne à localisation initiale cutanée, digestive ou pulmonaire, il est en effet remarquable de voir l'évolution clinique durer plusieurs années et atteindre même jusqu'à quatre et dix ans. Cette lenteur de marche de l'affection pourrait être le fait d'un virus particulièrement bénin ou d'une résistance générale particulière de l'organisme.

Il se pourrait encore que l'agent pathogène de la maladie, inoculé directement à la peau ou dans une muqueuse, trouve là certaines conditions de résistance locale qui s'opposent à son extension et à sa diffusion. Ainsi s'expliqueraient les chancres granulomateux d'inoculation.

Pourquoi ne pas admettre plus simplement qu'il s'agisse de granulomatoses malignes ordinaires, arrêtées à leur stade initial par une affection intercurrente ou par une exérèse chirurgicale qui préviendrait la généralisation ? Les cas de guérison prolongée après ablation de chancres digestifs ou cutanés semblent en faveur de cette hypothèse.

*
* *

Quoi qu'il en soit, nous voyons que le nombre des formes cliniques anormales de la granulomatose maligne doit être diminué. Il se réduit aux formes extraganglionnaires, isolées et pures, qui soulèvent d'intéressantes hypothèses pour la compréhension générale de la maladie.

TROISIÈME PARTIE

**La granulomatose maligne,
ses formes histologiquement atypiques,
ses maladies voisines.**

Les formes anormales que nous venons d'envisager, restent rares et discutables, puisque malgré la singularité de leurs aspects cliniques ou de leur évolution, elles restent entièrement typiques dans la formule histologique de leurs lésions.

Ici, au contraire, l'anomalie réside avant tout dans le tableau histologique. Il s'agit en outre de cas dissimilaires et une première discrimination s'impose : tantôt ce sont des affections qui, cliniquement voisines de la maladie de Sternberg, s'en séparent histologiquement ; d'autres fois, il s'agit de syndromes qui, par leur allure clinique, s'éloignent de la granulomatose maligne, mais lui ressemblent par certains de leurs caractères histologiques.

Différents dans leur essence, variables dans leur gravité ou leur évolution, ces processus répondent à des lésions tantôt localisées, tantôt généralisées et diffuses. L'étude en a été trop souvent abordée du seul point de vue histologique, avec des longueurs de description et une prolixité de détails qui n'ajoutent rien à la valeur de la description. Certains de ces cas répondent à des entités morbides récemment définies, et les autres ne peuvent être rattachés qu'à des syndromes en voie actuelle de classification ; les différences de nomenclature, suivant les auteurs et les pays, compliquent d'ailleurs le problème. Ce travail d'isolement et de sépara-

tion n'est pas encore fini et il est certains processus qui, ne rentrant dans aucun des cadres connus, ont été rattachés au granulome malin, à tort, semble-t-il, et sur la foi de ressemblances histologiques partielles.

Toutes ces affections, ces syndromes, ces observations isolées ont ceci de commun que leurs lésions se développent, comme celles de la maladie de Sternberg, sur un même terrain qui est le système réticulo-endothélial. Il n'est donc pas arbitraire de les comparer, de voir comment les mêmes altérations histologiques élémentaires se disposent de façon variable suivant chaque groupe, soulevant parfois d'intéressants problèmes de diagnostic ou d'histogénèse générale. L'étude de ces maladies-voisines du granulome malin prête à de nombreuses considérations sur la nature de cette affection, située « à la ligne de partage des eaux entre l'inflammation et les processus que nous disons néoplasiques » et sur la place qu'elle mérite parmi les grands processus pathologiques du tissu conjonctif.

Ce sont là autant de questions que soulève l'exploration des confins de la granulomatose maligne. Nous les aborderons dans la troisième partie de cette thèse, après avoir consacré quelques pages au système réticulo-endothélial.



GENERALITES

Sur le système réticulo-endothélial et ses réactions pathologiques.

I. — Considérations sur l'histophysiologie du système réticulo-endothélial.

Pour comprendre les discussions qui ont été soulevées à propos des formes histologiques dites atypiques de la granulomatose maligne, il est nécessaire de situer cette affection dans le cadre des maladies du système réticulo-endothélial.

Le système de ce nom a fait l'objet de travaux de nombreux auteurs tels que Ribbert, Galeotti, Bouffart, Goldmann, Aschoff et Landau, Kyiono, Oberling, Roger et Verne, Laguesse, Merklen. On sait que la majorité des histologistes réunissent sous cette appellation, d'ordre plus physiologique que morphologique, l'ensemble des éléments conjonctifs doués de propriétés macrophages.

Mais la démarcation exacte de cet appareil ne s'est pas révélée identique à travers les époques et les descriptions.

Au sens strict d'Aschoff, entraient seulement dans sa constitution, les éléments réticulés des organes hématopoïétiques et les endothéliums des cavités vasculo-lymphatiques. A cette notion étroite, Laguesse substitua une vue d'ensemble plus haute et plus compréhensive du système réticulo-endothélial auquel furent tour à tour annexés, les cellules mobiles et mobilisables du tissu conjonctif, le groupe des éléments fixes fibroblastiques et celui des monocytes du sang.

Au fur et à mesure que l'on repoussait ainsi les frontières histologiques du tissu réticulo-endothélial, de nouvelles capacités lui étaient dévolues : Ferrata lui accorde la propriété sanguiformative et, selon lui, l'hémohistio-blaste, cellule-mère du système, serait capable d'évoluer aussi bien vers la série des cellules fixes du tissu conjonctif que vers les différents termes de la lignée hématopoïétique. En plus de ce rôle important, on a tendance actuellement à concéder au même appareil de nombreuses influences, notamment dans le métabolisme de certaines substances, dans la sécrétion des anti-corps, la production de l'immunité et dans bien d'autres fonctions de l'organisme.

La conception primitive du système réticulo-endothélial s'est donc considérablement modifiée : le domaine histologique de ce tissu n'est pas aussi restreint que tendrait à le faire supposer le nom qui lui est attaché et il ne suffit plus d'envisager cet appareil, comme un seul système phagocytaire, que caractériserait son affinité pexique vis à vis des particules colorantes.

Cette notion restrictive risquerait de faire oublier les magistrales études que Renaut et ses élèves consacrèrent

jadis à ce grand appareil qu'est le tissu conjonctif ; il y a longtemps qu'ils ont insisté sur la remarquable plasticité de ce tissu, sur l'importance des phénomènes de transformation et de différenciation qui s'y passent, sur la vie et les actives migrations des multiples éléments cellulaires qui l'habitent. Il y aurait une véritable injustice à ne pas rappeler ici les noms de ces précurseurs et leurs remarquables travaux que vient remettre en honneur, sous un vocable nouveau, la conception élargie du système réticulo-endothélial, de date plus récente et d'origine étrangère.

Cette conception dépassa d'ailleurs rapidement les limites qu'on lui avait primitivement assignées. La pathologie générale s'en empara et les auteurs de langue allemande se sont essayé, ces dernières années, à décrire les grands processus morbides de l'appareil réticulo-endothélial.

II. — Des réactions pathologiques du système réticulo-endothélial.

Sans doute la participation des éléments conjonctifs aux différentes affections est un phénomène courant en pathologie, mais certains agents morbides suscitent avec une élection toute particulière, la prolifération du système réticulo-endothélial. Celui-ci peut être le simple témoin d'une lutte de l'organisme et réagir secondairement. D'autres fois, il est atteint de façon primitive et tout se passe alors comme s'il possédait ses réactions pathologiques personnelles et ses maladies propres, au nombre desquelles se trouvent plusieurs affections d'in-

dividualisation récente, et en particulier la granulomatose maligne.

1) *La granulomatose maligne, maladie du système réticulo-endothélial.*

L'histogénèse des lésions de la granulomatose maligne prouve assez les relations de cette maladie avec le système réticulo-endothélial. Ferrata l'avait déjà soutenu et M. le Professeur Favre, dans son rapport à la Société Anatomique, a pu montrer que c'était aux dépens de la cellule conjonctive primitive que naissaient les composants du nodule granulomateux : dans ce dernier, en effet, les éléments d'importation sanguine et les figures de diapédèse sont rares à côté des processus de genèse tissulaire autochtone. Les différenciations y sont très poussées, aboutissant à des éléments adultes, fort évolués ou à la sclérose dense ; elles peuvent s'arrêter, donnant naissance, par places, à des histiocytes jeunes, véritables figures intermédiaires entre l'hémohistioblaste primitif et les cellules de Sternberg authentiques.

Le rôle du système réticulo-endothélial est encore prouvé par les expériences de Junkin qui a pu mettre en évidence le pouvoir pexique des cellules histiocytaires du granulome malin, vis à vis des substances colorantes et en particulier du rouge neutre.

Tout se passe donc comme si le virus de la maladie de Sternberg possédait une affinité particulière pour les milieux conjonctifs, dans lesquels il ferait revivre toutes les propriétés du mésenchyme embryonnaire ; non content de stimuler les cellules conjonctives jeunes, il exerce-

rait aussi son action sur les éléments adultes qu'il ramènerait au stade indifférencié, par un pouvoir de stimulation régressive que nul autre agent pathogène ne possède à un degré aussi élevé. La granulomatose maligne ne serait donc une affection du système lympho-ganglionnaire, qu'en tant que ce tissu est un des plus riches de l'organisme en éléments réticulo-conjonctifs. Elle semble être, avant tout, une maladie du tissu réticulo-endothélial, ou mieux, du mésenchyme, ainsi que le prouve l'histogénèse de ses lésions et ainsi que l'admettent Ferrata, MM. Favre et Croizat, Della Torra, Epstein, Brandt, Zypkin, Introzzi, Loeper et Lemaire, Cornil et Rouslacroix et beaucoup d'autres auteurs contemporains.

2) *Rapports de la maladie de Sternberg avec les autres réactions morbides du système réticulo-endothélial.*

A côté de la granulomatose maligne, bien d'autres processus, à supprimer peuvent déterminer la stimulation pathologique de l'appareil réticulo-endothélial.

Celui-ci peut être en effet le point de départ de productions dysplasiques ou *tumorales* qui restent le plus souvent localisées, mais peuvent se généraliser.

Depuis Ferrata, il est possible d'interpréter également les *leucémies* comme une affection réticulo-endothéliale presque exclusivement différenciée dans le sens hématopoïétique. Si leurs lésions prédominent à la rate au foie, à la moelle osseuse ou aux ganglions, ce n'est parfois qu'une apparence : car il s'agit assez souvent d'une réaction ubiquitaire du mésenchyme.

Il est enfin un dernier groupe morbide, qui se caractérise par une prolifération diffuse des réticulo-endo-

théliums et que l'on croit de nature inflammatoire ou simplement hyperplasique. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ces états de « *réticulo-endothéliose* », récemment étudiés par les auteurs étrangers.

Nous ne nous dissimulons pas le caractère schématique de cette classification : il est souvent difficile de conclure à la nature néoplasique ou inflammatoire de tel ou tel processus : la granulomatose maligne en est un exemple. D'autre part, les réactions pathologiques des tissus conjonctifs sont innombrables ; nous sommes encore loin de toutes les connaître et les principales seront seules envisagées ici.

Quoi qu'il en soit, il règne une certaine unité dans cette classe si disparate des maladies réticulo-endothéliales ; dans les lésions de chacune d'elles, il est toujours possible de trouver un ou plusieurs des grands caractères du groupe, montrant qu'il s'agit de processus différents, évoluant sur un même terrain de culture, dont les capacités élémentaires de réaction ne sont pas en nombre illimité : la diffusion, le caractère pluricentrique et ubiquitaire des foyers pathologiques, les figures d'hyperplasie des réticulo-endothéliums avec phénomènes de phagocytose et de mise en réserve, la possibilité de différenciation fibroblastique et d'évolution locale vers les éléments adultes ou jeunes de la lignée sanguine, représentent les traits génériques communs qui permettent d'affirmer la nature réticulo-endothéliale de certains sarcomes des états de réticulo-endothéliose des leucémies et de la granulomatose maligne.

A l'étude comparée de ces différentes affections se rattache le problème des formes histologiquement atypiques de la maladie de Paltauf-Sternberg.

PREMIERE DIVISION

Le problème des formes histologiquement atypiques de la granulomatose maligne.

La notion de formes histologiquement atypiques de la maladie de Sternberg est intimement liée à celle de ses limites exactes parmi les affections du tissu mé-senchymateux. La plupart des formes atypiques de la granulomatose maligne lui ont été annexées en marge des frontières qui la séparent des autres maladies systé-matisées réticulo-endothéliales.

Il est donc nécessaire de la comparer aux tumeurs, aux inflammations, aux processus leucémiques et héma-topoïétiques, toutes manifestations d'une déviation pa-thologique dans l'activité normale du tissu conjonctif.

L'étude comparée de ces lésions histologiques voisi-nes permettra de juger de l'existence de termes de tran-sition qui les réuniraient à la granulomatose maligne. En d'autres termes, il s'agit de savoir si cette affection peut être rattachée aux tumeurs, aux réticulo-endothé-

liosés ou aux leucémies, par des types intermédiaires et des formes associées, ou si au contraire la maladie de Paltauf-Sternberg conserve des frontières intactes parmi la complexité des désordres pathologiques du système réticulo-endothélial.

PREMIER CHAPITRE

Granulomatose maligne et tumeurs du système réticulo-endothélial.

La question des formes néoplasiques de la maladie de Sternberg.

L'existence de tumeurs réticulo-endothéliales semble établi par la pathologie et par des recherches biologiques récentes : les cultures de tissu ont en effet montré à Carrel, Alb. Fischer, Policard que les cellules sarcomateuses se comportaient alors à la façon de véritables histiocytes, doués de propriétés phagocytaires et amiboïdes.

Mais le cadre des néoplasmes réticulo-endothéliaux n'est pas encore bien précisé, il est parfois difficile de dire si l'on doit ranger telle lésion dans le groupe des tumeurs ou dans celui des inflammations : tel est le cas du plasmocytome. Le réticulo-sarcome, quoique récemment isolé, semble avoir trouvé sa place. Mais si l'assi-

milation du lymphosarcome à une néoplasie réticulo-endothéliale a été soutenue par certains auteurs, elle pourrait paraître à d'autres, bien arbitraire, sinon prématurée. Les anciennes classifications, enfin, souvent fort imprécises, demanderaient à être reprises et les termes d'endothéliomes lymphatiques, de lymphadénomes métatypiques ont été parfois employés pour désigner des granulomes malins authentiques.

Nous comparerons d'abord la granulomatose maligne à certains néoplasmes réticulo-conjonctifs qui pourraient, à la rigueur, prêter à confusion avec elle, dans le diagnostic microscopique. Puis, nous envisagerons la possibilité d'une association entre ces deux processus et la question des « formes atypiques, pseudo-néoplasiques » de la maladie de Sternberg.

I. — Granulome malin et néoplasmes réticulo-conjonctifs.

Les principales tumeurs envisagées seront le lymphosarcome, le plasmocytome, le réticulosarcome et certaines réactions malignes réticulo-endothéliales mal classées ou para-néoplasiques.

1) LYMPHOSARCOME

Il est classique d'opposer, dans les tumeurs des organes hématopoïétiques, le lymphosarcome, maladie du parenchyme lymphocytaire, et le réticulosarcome, affection des stromas.

En réalité, on connaît bien maintenant le processus de lymphopoïèse locale qui s'effectue dans le tissu réticulo-endothélial, aux dépens des lymphogonies, cellules

réticulaires modifiées. Et le sarcome lymphoïde pourrait être considéré, ainsi que le pense Sabrazès, comme un néoplasme d'origine réticulaire, mais à destinée lymphocytaire. Cette polarité prédominante conduit à l'atrophie du stroma, qui est de règle dans la tumeur constituée, sans être cependant absolument constante : car le lymphosarcome peut présenter des réactions de sa trame et cette hyperplasie réticulaire peut même devenir parallèle à la prolifération lymphoïde, ainsi que le signale Goormaghtigh et que l'admet Oberling, pour certains « réticulo-lymphosarcomes ».

Le lymphosarcome présente des rapports éloignés avec la granulomatose maligne.

Sans doute, l'allure clinique générale des deux affections n'est pas identique : l'évolution de la tumeur lymphoïde est surtout locale ; mais, dans quelques cas, elle peut envahir plusieurs groupes ganglionnaires superficiels et profonds. Comme la granulomatose maligne, elle peut s'accompagner de poussées fébriles intermittentes, signalées par Ebstein. Quant à sa formule hématologique, elle se traduirait, habituellement, pour Sabrazès, et Prade, par une légère leucocytose avec polynucléose et lymphopénie. Par contre, l'éosinophilie sanguine, quoique signalée par Wierig, reste exceptionnelle dans le lymphosarcome.

Si les deux maladies possèdent parfois une ressemblance clinique, la tumeur reste histologiquement spéciale par son monomorphisme : le ganglion prélevé offre l'aspect d'une plage uniforme, peuplée d'éléments tous identiques et la même formule se retrouve dans tous les foyers viscéraux ou ganglionnaires de la lym-

phosarcômatoze. Un tel aspect serait difficile à comparer au tableau composite du granulome, s'il ne présentait parfois un certain polymorphisme partiel.

En effet, nous avons personnellement observé, dans plusieurs lymphosarcomes, des infiltrations locales d'éosinophiles, particulièrement trompeuses, analogues à celles que Prade signale dans sa thèse. Certains ont également pu rencontrer dans ces néoplasmes, des plasmocytes et des mastzellen, ainsi que de grandes cellules à noyau bourgeonnant, simulant les cellules de Sternberg et sur lesquelles nous nous sommes déjà expliqué. Ainsi que nous l'avons vu à propos des formes gastro-intestinales de la granulomatoze maligne, un tel polymorphisme partiel semble plus fréquent dans les lymphosarcomes de l'intestin, qui, en plus d'une légère réaction scléreuse, peuvent présenter des foyers de nécrobiose ; il en résulte une diversité d'aspect qu'il faut bien connaître pour ne pas confondre ces tumeurs digestives avec celles de la granulomatoze maligne.

A côté de cette réaction cellulaire, les sarcomes lymphoïdes présentent parfois des modifications de leur trame : Sabrazès et Prade ont insisté sur la tuméfaction des cellules réticulées qui se groupent en syncytium ou se libèrent pour donner des histiocytes libres, des macrophages plurinucléés ; ailleurs, les colorations trichromiques dessinent un réseau de collagène péri-cellulaire. Cette réaction réticulo-endothéliale du néoplasme peut, dans les zones qui ont subi un traitement radiothérapique, ainsi que Firket l'a mis en évidence, se montrer isolée et pure, par suite de la disparition des lymphocytes.

Cette infiltration d'éosinophiles et de plasmocytes, ces figures prolifératives du stroma avec cellules géantes, pourraient faire confondre certains lymphosarcomes avec les lésions ganglionnaires ou viscérales du granulome malin, d'autant que celles-ci, à leur stade initial, s'accompagnent d'une hyperplasie lymphoïde.

Mais la ressemblance n'est que superficielle : le polymorphisme de la tumeur lymphoïde n'est qu'un aspect partiel et l'on retrouve, à côté, les plages caractéristiques par leur étendue et leur succession monotone. La fibrose précoce, si spéciale au granulome, ne s'y observe pas et, les localisations intestinales des deux maladies mises à part, l'hésitation n'est que rarement permise.

*
* *

A côté du lymphosarcome, le plasmocytome offre certaines analogies avec les lésions de la maladie de Sternberg.

2) PLASMOCYTOME.

Il s'agit là d'une production particulière, dont la signification, néoplasique ou inflammatoire, peut être discutée suivant les cas. Quoi qu'il en soit, le plasmocytome a comme point de départ dans la lignée normale, la cellule plasmatique. Celle-ci dérive le plus souvent du lymphocyte (MM. Favre et Dubreuil) et par son intermédiaire, du système réticulo-endothélial. Dans certains états hyperplasiques de cet appareil, Moreau et Van Bogaert, Sabrazès admettent l'origine réticulaire directe de la plasmazelle.

En tous cas, ces tumeurs plasmocytaires peuvent prêter à confusion avec le granulome malin.

Elles peuvent, en effet, réaliser un certain bariolage cellulaire. Les plasmocytes, malgré leur prédominance s'intriquent avec des myéloblastes, des myélocytes, des érythroblastes et surtout des lymphocytes (Delbet et Herrenschildt, I. Bertrand, Soupault et Guttmann, Martin, Dechaume et Levrat). Il s'y joint parfois de grandes cellules multinucléées ou à noyaux bourgeonnants, qui ont la signification de figures hyperplasiques de la trame ou de véritables mégacaryocytes. La constitution hybride de ces tumeurs et leurs ébauches de différenciation en des sens différents, témoignent de leur origine réticulo-endothéliale. Par leur polymorphisme relatif, elles simulent la granulomatose maligne.

Par ailleurs, les plasmocytes font partie des constituants du nodule granulomateux. Pourraient-ils à eux seuls constituer les lésions de la maladie de Sternberg ? Existerait-il des cas purs à plasmazellen, des « lymphogranulomes multiples plasmacellulaires », qui réaliseraient une variété monomorphe de granulomatose maligne, ainsi que l'ont admis Maresch, Vogt, Kusunoki et Frank ?

En réalité, rien n'est plus discutable. La date éloignée à laquelle ces cas ont été publiés, l'insuffisance des descriptions histologiques, l'ignorance où l'on était alors des lésions du granulome malin, rendent bien suspecte l'existence de ces prétendues formes plasmocytaires pures, qui d'ailleurs pour Hirschfeld, Terplan et Mittelbach, Sachs et Wohlwill, n'appartiennent pas de façon certaine à la maladie de Paltauf-Sternberg.

Sans doute, dans cette affection, observe-t-on surtout aux stades initiaux, des aspects partiels de plasmocytome, des formes à prédominance plasmatique ; mais il est rare que le polymorphisme régional perde ses droits et nous n'avons pas eu encore l'occasion d'observer des cas de granulomatose maligne où le monomorphisme plasmocytaire ait été total dans tous les fragments prélevés, dans tous les champs microscopiques parcourus.

3) RÉTICULO-SARCOME.

C'est la notion du système réticulo-endothélial et de ses multiples polarités, qui a permis de réunir des cas apparemment disparates, désignés sous les noms divers d'endothéliomes lymphatiques, de sarcomes de la moelle osseuse d'Ewing et d'individualiser récemment, dans la nosologie, le réticulo-sarcome (Goormaghtigh, Oberling).

Il est facile de différencier, du cadre de cette tumeur, la granulomatose maligne.

a) *Anatomiquement*, en effet, le réticulo-sarcome reste localisé pendant longtemps. Il se caractérise par une culture dense d'hémohistioblastes. Le protoplasma de ces éléments manifeste parfois des tendances phagocytaires (Poujol, Goormaghtigh) ; le plus souvent, ses limites restent indistinctes et l'on a des plages syncytiales presque exclusivement composées de noyaux ovalaires, étroitement serrés les uns contre les autres. Ils ont un nucléole volumineux ; leur chromatine, parfois disposée en voilette, reste poussiéreuse et peu abondante, ce qui leur communique un aspect spécial, pâle et chromophile. A côté de ces plages indifférenciées, sortes

d'histiocytomes en miniature, certains points de la tumeur vont se différencier : le protoplasma s'individualise et se cercle d'un réseau de collagène (Goormaghtigh); ailleurs les cellules s'écartent, deviennent rameuses et s'anastomosent en réseau, à l'intérieur d'un cadre de réticuline (Oberling et Raileanu) ; plus rarement s'ébauchent des cavités endothéliales.

Ces aspects ne sont pas absolument ceux de la granulomatosose maligne ; sans doute celle-ci est-elle parfois riche en histiocytes jeunes, éléments de Sternberg en puissance. Mais ceux-ci sont moins confluent et mieux individualisés; parsemant au hasard les nodules pathologiques, ils voisinent avec les multiples éléments du granulome et ne forment jamais ces plages entières, ces cultures denses du néoplasme.

La maladie de Sternberg offre bien, parfois, de grandes étendues de tissu réticulé ; mais d'emblée ses nodules pathologiques se différencient et se garnissent d'éléments cellulaires multiples. Le collagène se dépose sur la trame et dès le début, la fibrose s'installe ; plus tard, elle étouffe les éléments cellulaires et reste toujours différente de la délicate réticulose hyperplasique du sarcome. Le polymorphisme du granulome s'oppose donc au monomorphisme du néoplasme.

Mais cet aspect schématique peut se compliquer : les cellules sarcomateuses peuvent simuler l'élément de Sternberg le plus typique, ainsi que nous l'avons vu souvent. Au sein de la tumeur, se différencient, par places, des foyers de myélocytes ou d'érythroblastes ; autour des zones réticulées du sarcome, plus rarement à leur intérieur, on a signalé une infiltration discrète d'éosino-

philes, de mastzellen, de plasmocytes (Dupont et Weill, de Fourmestreaux et Foulon, Guilbert), ainsi que la présence de nodules lymphoïdes ; nous les avons nous-même observés et il s'agit de savoir si ces éléments sanguins adultes représentent une différenciation hémato-poïétique locale de la tumeur ou un simple processus de réaction inflammatoire. Certains auteurs, Dupont et Weil, Cornil en particulier, ont signalé, en outre, dans le sarcomé, la présence de cellules lipidiques.

En réalité, ces aspects polymorphes ne sont que des modifications de détail d'une tumeur dont la physionomie d'ensemble reste très différente de l'architecture du nodule granulomateux : les nécroses sont communes aux deux affections, mais elles revêtent, dans le réticulo-sarcome, un aspect plutôt périthélial, qui s'oppose à la nécrose fibrinoïde réticulée du granulome. Enfin la réaction fibreuse du néoplasme ne fait jamais partie intégrante du nodule pathologique, comme dans la granulomatose maligne, où elle finit par acquérir une densité spéciale qui témoigne de la nature spéciale de l'affection.

Nous voyons ainsi que les différentes polarités du tissu réticulo-endothélial ne se manifestent qu'à l'état d'ébauches dans le réticulo-sarcome ; elles trouvent au contraire leur pleine expression dans le granulome malin, où elles atteignent un degré avancé d'évolution. Si un même terrain d'action réunit les deux maladies, leur destinée les sépare : la tumeur reste plus près du stade embryonnaire, alors que, par ses multiples différenciations, le granulome se rapproche plutôt du stade adulte.

b) *Cliniquement*, le réticulo-sarcome reste longtemps localisé et sa progression demeure lente et régionale. On ne saurait le confondre avec la maladie de Sternberg, que dans les cas exceptionnels où il se généralise et donne des métastases à distance, réalisant ainsi une réticulo-sarcomatose ganglionnaire diffuse, comme dans l'observation de Cornil, Moiroud et Mosinger.

Son siège le plus fréquent est la moelle osseuse, mais il atteint aussi avec prédilection les ganglions cervicaux et le carrefour pharyngé (Goormaghtigh, Gunsett, Jorge et Brachetto-Brian) ; plus rarement il se localise à la rate, comme dans le cas de Sabrazès et Dupérié.

La radiothérapie est relativement moins efficace dans la granulomatose maligne que dans le réticulo-sarcome, tumeur peu différenciée.

Mais l'évolution et l'allure clinique des deux affections restent le plus souvent très particulières. Dans le cas de Marcandier et Thomas cependant, les adénomégalies généralisées superficielles et profondes, le prurit, la fièvre et la grosse rate étaient symptomatiques d'un « endothéliome ganglionnaire généralisé » et pouvaient prêter à confusion. Mais cette observation est restée isolée et ne suffit pas à établir un lien de parenté indiscutable entre les deux affections.

*
**

En plus du plasmocytome et du réticulo-sarcome, le système réticulo-endothélial est le siège de certaines réactions tumorales encore mal classées et de signification discutable.

4) AUTRES RÉACTIONS TUMORALES DU SYSTÈME
RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL.

Si les tumeurs plasmocytaires n'ont pas toutes la même gravité d'évolution, les réticulo-sarcomes restent, dans l'ensemble, d'une assez grande malignité qui semble, toutes choses égales d'ailleurs, en raison inverse de leur degré de différenciation.

Mais le tissu réticulo-endothélial peut être le siège de tumeurs bénignes, localisées ou même diffuses, à développement pluri-centrique, telles qu'en a décrit Poujol : les images de phagocytose et de xanthome seraient, pour certains auteurs, plus fréquentes dans ces réticulo-endothéliomes, qui représenteraient des termes de passage entre les réticulo-sarcomes et les réticulo-endothélioses et qui soulèvent la question des rapports généraux entre les tumeurs bénignes et les inflammations.

Sous la regrettable étiquette de *splénome*, on range des tumeurs spléniques, évidemment très disparates, parmi lesquelles il existe très probablement des réticulo-endothéliomes et des réticulo-sarcomes. Certains de ceux-ci pourraient à la rigueur simuler le granulome malin dans sa forme splénomégalique, par leurs métastases à distance et leur formule histologique fréquemment polymorphe où des cellules géantes à noyau clair et bourgeonnant côtoient des polynucléaires, des plasmocytes, des éosinophiles et des éléments réticulo-endothéliaux tuméfiés.

Le réticulo-sarcome peut, enfin, dans certains organes qu'il envahit, susciter à son voisinage une réaction hy-

perplasique simple des stromas. Nous avons eu l'occasion d'en observer un exemple très net, dans un ganglion cervical partiellement envahi par une tumeur de ce type: les foyers néoplasiques siégeaient dans les voies cavernueuses et l'on apercevait là, des amas de cellules, polygonaux par pression réciproque, dont les monstruosité et les inégalités nucléaires ne laissaient aucun doute sur la nature du processus ; mais à la périphérie de ces nodules, les éléments réticulo-endothéliaux normaux du ganglion étaient tuméfiés ; on y apercevait les lymphocytes préexistants de l'organe et une discrète infiltration de plasmocytes et d'éosinophiles, si bien que l'aspect était partiellement celui du granulome malin. Un tel polymorphisme et les mêmes images de « réticulo-endothéliose paranéoplasique » peuvent également s'observer dans l'envahissement épithéliomateux des ganglions.

*
**

Nous venons de voir les différences anatomo-cliniques qui séparent le granulome malin, des tumeurs réticulo-endothéliales. Nous pouvons maintenant aborder la question des formes atypiques, néoplasiques, de la granulomatose maligne.

II. — La question des formes atypiques, pseudo-néoplasiques, de la maladie de Paltauf-Sternberg.

D'aucuns ont en effet soutenu que le granulome malin pouvait s'associer à des tumeurs de l'ordre des sarcomes et qu'ainsi se réaliseraient des formes atypiques,

pseudo-néoplasiques, de l'affection. La question a d'ailleurs une portée plus générale, puisqu'elle rejoint la nature même de la maladie de Sternberg, que certains disent néoplasique.

Nous n'insisterons pas sur l'association de cancer épithélial et de granulomatose maligne, dont il existe quelques observations :

Celle de Sternberg a trait à un carcinome mammaire associé à un granulome malin généralisé ; le cas 27, de Terplan et Mittelbach concerne un granulome hépatique et ganglionnaire, coexistant avec une tuberculose et un cancer des poumons, mais ce cas est discutable, car il manque l'examen histologique du carcinome.

Il ne s'agit là que de pure coïncidence, selon l'avis des auteurs eux-mêmes, et l'on ne saurait établir un rapport d'une affection à l'autre.

Les prétendues associations de sarcome et de granulome malin sont au contraire à examiner de plus près.

1) *L'association de sarcome et de granulomatose maligne. Le problème de la nature néoplasique de la maladie de Sternberg.*

De nombreux auteurs, surtout à l'étranger, ont soutenu qu'un sarcome pouvait se greffer sur le granulome malin et réaliser ainsi des « formes sarcoïdes » de la maladie ou une véritable « granulomatosarcomatose », suivant l'expression de Pappenheim qui fut, avec J. Ewing, Hirschfeld, Yamasaki et d'autres, un des premiers à soutenir cette théorie. Parkes Weber revenait récemment encore sur la question et se déclarait

partisan de l'existence d'une « sarcomatose de Hodgkin, greffée sur un granulome de Hodgkin ». Epstein, la même année, distingue à la maladie de Sternberg, une forme inflammatoire et un « type dysplasique avec prolifération agressive locale ». En France, quelques auteurs seulement se sont rangés à cette opinion et nous citerons les noms de Hudelo, Cailliau, Mouzon et Oury, Lévy, Jausion et Grandclaude, Letulle, Laubry et Marchal.

Des caractères spéciaux seraient le fait de ces « formes atypiques ». Le processus ne se cantonnerait plus sur l'appareil lympho-hémopoïétique, comme il le ferait dans les formes ordinaires, suivant la conception de Pappenheim, Hirschfeld, Symmers, Ewing. Il dépasserait au contraire les capsules ganglionnaires, infiltrant les organes et les tissus voisins, attaquant les os, émettant des métastases lointaines. Les formes dites « thymiques » payeraient le plus lourd tribut à ces formes sarcoïdes.

Elles se distingueraient aussi par certains détails histologiques, tels que l'abondance des néo-vaisseaux et des cellules de Sternberg, ainsi que la présence de ces éléments à l'intérieur des vaisseaux. Une tumeur de type histologique variable apparaîtrait, par dégénérescence d'un des éléments du granulome : c'est ainsi que la prolifération des lymphocytes, des plasmocytes, des éléments conjonctifs adultes ou embryonnaires donnerait lieu, selon les cas, à des figures de sarcome lymphoïde, plasmocytaire ou fibroblastique, et de réticulo-sarcome. Ces plages tumorales voisineraient, dans un même organe, avec les lésions granulomateuses les

plus typiques, ou bien elles caractériseraient une seule des localisations de la maladie.

Si de telles associations ou successions étaient réellement prouvées, elles permettraient d'identifier le granulome malin au processus qui vient se combiner à lui. Aussi certains auteurs étrangers, tels que Moorhead, Warnecke, Gibbon, Coley, Th. Muller, Zypkin, Tsunoda, Dietrich ont-ils autrefois soutenu la nature néoplasique de la maladie de Sternberg. Cette théorie semble avoir actuellement perdu la faveur qu'elle possédait naguère, mais elle est encore prônée par quelques-uns, en particulier Warthin, Levin en Amérique et MM. Laubry et Marchal en France. Pour ces auteurs, en effet, la « maladie de Hodgkin » serait un lymphosarcome ou un réticulo-sarcome, greffés sur un état de « lymphadénite » ou de « réticulo-endothélite » inflammatoire chronique, véritable état pré-cancéreux, relevant de causes diverses et pouvant expliquer la formule polymorphe de la granulomatose. Peut-on enfin trouver confirmation de ces hypothèses dans la radiosensibilité des lésions granulomateuses et dans l'expérience, restée jusque-là unique, de Jianu et Traian Netta qui, par greffe d'une lymphogranulomatose de l'homme, auraient pu reproduire chez le lapin, un lymphosarcome typique ?

*
**

Rien n'est plus difficile à prouver que l'association d'un sarcome véritable à la granulomatose maligne, rien n'est plus discutable que la nature néoplasique de cette affection. De telles hypothèses ont pu être admises au-

trefois, alors que la formule histologique du granulome malin et des principales tumeurs réticulo-endothéliales était encore insuffisamment précisée.

Mais aujourd'hui, l'existence de formes sarcoïdes de la maladie de Sternberg nous paraît discutable : nous ne pensons pas, en effet, qu'on puisse admettre le néoplasme sur la seule présence des cellules de Sternberg ou sur les aspects partiellement sarcomateux que les lésions de la granulomatose maligne sont capables de réaliser normalement. Il nous a semblé, en outre, que la formule histologique polymorphe de certains sarcomes avait pu conduire à la notion de formes atypiques, pseudo-néoplasiques de la maladie de Paltauf-Sternberg.

2) La cellule de Sternberg n'est pas une cellule néoplasique.

Sans doute, a-t-on pu identifier la cellule de Sternberg à un élément cancéreux, à cause de son noyau monstrueux, de ses karyokinèses et de sa situation fréquente à l'intérieur des vaisseaux.

Mais la justesse de cette assimilation ne nous semble pas absolue : la cellule néoplasique ordinaire naît d'emblée avec tous ses caractères et nous voyons, dans le granulome malin, les cellules de Sternberg à tous les stades de leur cycle évolutif. C'est la cellule cancéreuse qui constitue tout le néoplasme, et la cellule de Sternberg n'est au contraire qu'un des nombreux figurants du granulome qu'elle est incapable de constituer à elle seule. Enfin le chondriome de la cellule de Sternberg ne présente pas les anomalies et les monstruosité que

MM. Regaud et Favre ont reconnues aux chondriocentes de la cellule néoplasique.

Aucun argument vraiment décisif ne permet jusqu'à présent d'affirmer la nature cancéreuse de la cellule de Sternberg.

3) *Granulomatoses malignes atypiques et polymorphisme histologique des sarcomes.*

En l'absence d'une iconographie suffisante et autant que la lecture rétrospective des protocoles histologiques permet de le dire, il semble que certaines observations aient été rapportées à tort et en vertu d'arguments histologiques discutables, à la granulomatose maligne, alors qu'elles paraissent concerner des sarcomes à formule plus ou moins modifiée. Nous prendrons, comme exemples, les cas décrits par Abrikossof, par Terplan et Mittelbach :

Abrikossof rapporte dans son observation III, l'histoire d'un homme qui présentait des ganglions cervicaux. Une biopsie ganglionnaire montra des travées conjonctives circonscrivant des foyers arrondis de grandes cellules polygonales, de type épi- ou endothélial, faisant penser à un « Carcinoma simplex solidum ». On fit le diagnostic de cancer métatypique des ganglions cervicaux. L'autopsie montra des ganglions médiastinaux, rétro-péritonéaux et spléniques, et des ganglions cervicaux fibreux. L'examen histologique des ganglions abdominaux, montra les mêmes néoformations alvéolaires, et l'on pensait à un endothéliome multiple des ganglions lymphatiques : mais la présence de quelques foyers de nécrose et de transformation fibreuse, fit porter le diagnostic de « lymphogranulomatose atypique à forme de lymphangio-endothéliome ».

En 1929 : Terplan et Mittelbach rapportent trois observations de « formes blastomateuses » de lymphogranulomatose (cas 24, 25 et 26) le premier cas concernait une hypertrophie de tous les ganglions, avec nodules de l'oesophage et de la veine cave inférieure. Il y avait une infiltration de cellules rondes uniformes, avec de nombreuses mitoses, rappelant le le réticulosarcome et absolument indemne, de toutes cellules inflammatoires. Il n'y avait pas de cellule géante. Mais la fibrose et un certain état inflammatoire n'existant qu'au voisinage d'un îlot nécrotique, permettaient aux auteurs de conclure à la granulomatose. Le cas 25 revêtait une image de sarcome uniforme à grandes cellules rondes, de tous les ganglions et des organes, avec absence des cellules inflammatoires habituelles du granulome, mais avec quelques cellules de Sternberg des plus typiques.

A propos de ces cas, nous croyons pouvoir douter de l'interprétation qu'en donnent les auteurs. Nous avons parlé, plus haut, des grandes cellules à noyau bourgeonnant du type Sternberg et du polymorphisme trompeur, que peuvent présenter certains sarcomes ; les observations d'Abrikosoff et de Terplan et Mittelbach, à notre avis, en sont des exemples.

De même, en étudiant les formes digestives de la maladie de Sternberg, nous avons parlé des réserves dont il faut entourer certaines observations décrites comme lymphogranulomatoses atypiques du tractus gastro-intestinal, pour lesquelles l'épithète de néoplasme ou de sarcome paraît mieux convenir. Nous nous sommes déjà suffisamment étendus sur ce point pour ne pas y revenir.

4) *Granulo-sarcomatose et aspects histologiques normaux, pseudo-sarcomateux, du granulome malin.*

Certains auteurs parlent en effet d'association de sarcome et de granulome malin, là où il paraît s'agir de simples aspects histologiques normaux de la maladie de Sternberg.

Ainsi en est-il du cas de Von Mullern et Grossmann et de ceux plus récents de Levin :

L'observation de Von Mullern et Grossmann concernerait un cas d'évolution rapide. L'autopsie révéla des ganglions cervicaux gauches et péri-aortiques, des tumeurs métastatiques de la rate, ainsi qu'une volumineuse tumeur médiastinale se continuant avec une masse ganglionnaire cervicale droite.

Seuls les nodules spléniques et la tumeur médiastinale présentaient, pour les auteurs, une structure sarcomateuse : car il y avait prolifération uniforme de grands et moyens lymphocytes, occupant la plus grande partie de la tumeur médiastinale, infiltrant la capsule des ganglions et les réunissant en une masse unique. Mais « dans d'autres régions de la tumeur médiastinale, l'infiltration lymphocytaire retourne à l'arrière-plan et le tableau histologique répond alors à celui d'un tissu de granulation comparable au type de Sternberg », avec tissu conjonctif interstitiel épaissi et hyalin, lymphocytes, cellules fusiformes, éosinophiles, éléments à noyaux polymorphes. Ces mêmes caractères se retrouvaient dans les autres ganglions.

D'après les auteurs, cette observation « unique dans la littérature », pourrait concerner un cas de « lymphogranulomatosose primitive, sur laquelle se serait développée, par endroits, une lymphosarcomatose par prolifération des lymphocytes ».

Cette opinion est des plus discutables : l'observation recueillie en 1907, fut publiée en 1912. Les lésions des ganglions et d'une partie de la tumeur médiastinale sont évidemment celles de la granulomatose maligne. Et d'ailleurs Albrecht (cité par Guggenheim) qui avait présenté les coupes de ce cas au congrès des pathologistes allemands de 1912, avait fait toutes réserves sur l'interprétation de Mullern et Grossmann.

Levin aurait pu voir, de même, les deux aspects histologiques du lymphosarcome et du granulome voisiner dans une même biopsie de l'amygdale, ou encore, apparaître à des prélèvements successifs.

Il nous semble que ces prétendues formes anormales ne peuvent pas être distraites de la granulomatose maligne ordinaire. Celle-ci nous offre fréquemment des zones plus ou moins étendues d'hyperplasie uniforme d'un même élément ; et ces aspects de sarcome voisinent avec les champs granulomateux habituels, sans qu'il faille supposer la greffe d'une tumeur lymphoïde, plasmocytaire ou réticulaire. Il s'agit seulement de figures histologiques normales, variables et variées du nodule, réalisant de fausses apparences de tumeur.

5) *Conclusion.*

A la fin de cette étude, si complexe, des prétendues formes atypiques et néoplasiques de la maladie de Sternberg, nous ne pouvons que rappeler le mot de Fraenkel : « La transformation du granulome en sarcome est possible, mais n'est pas encore démontrée ».

DEUXIEME CHAPITRE

Granulomatose maligne et réactions hyperplasiques ou inflammatoires du système réticulo - endothélial.

Réticulo-endothélioses et granulomatoses.

Si, dans la pathologie du tissu réticulo-endothélial, les tumeurs possèdent un cadre relativement défini, il n'en est plus de même des réactions inflammatoires, qui demeurent assez imprécises d'après les descriptions récentes : en effet, à côté de certains syndromes que l'on a qualifiés du terme générique, peut-être trop vaste, de « réticulo-endothéliose », prennent place d'autres processus de même nature, dont les lésions rappellent davantage les tissus de granulation et auxquels semblent convenir les noms de granulomatoses ou de granulomes. Le mycosis fongoïde peut également être rattaché à ces états particuliers.

Nous brosserons un tableau rapide de ces réticulo-endothélioses, de ces granulomatoses et de leurs relations avec la maladie de Sternberg. Nous pourrons ainsi exposer brièvement les conceptions des auteurs de langue étrangère, sur un sujet qui permet d'envisager le système réticulo-endothélial sous un jour, particulier peut-être, mais nouveau de sa pathologie.

Nous ne nous dissimulons pas le caractère sans doute provisoire de cet essai synthétique. La classe des réticulo-endothélioses n'est qu'un groupe d'attente, qui, un jour, sera peut-être démembré. Qu'importe, puisque cette étude nous aura permis d'envisager les rapports qui les unissent à la granulomatose maligne et à quelques unes de ses prétendues formes atypiques.

I. — Réticulo-endothélioses.

Il est nécessaire de tracer, aussi exactement que possible, les frontières des réticulo-endothélioses, d'analyser les différentes variétés qui en ont été décrites, pour comparer leur évolution à celle du granulome malin.

1) *Définition et historique.*

De façon très générale, les réticulo-endothélioses se caractérisent par la prolifération diffuse des réticulo-endothéliums, qui manifestent ainsi, au plus haut point, leurs propriétés phagocytaires et réactionnelles. Une telle définition est d'ailleurs entendue de façon variable par les auteurs.

Certains tendent à la généraliser : au fur et à mesure qu'on élargissait la signification du système réticulo-endothélial, le terme de « réticulo-endothéliose » ou d'« hystiocytomatose inflammatoire » (Epstein) était conçu dans un sens de plus en plus étendu et arrivait à englober toutes les réactions du système macrophage dans les septicémies, les infections diverses, les maladies générales à germes connus et certaines perturbations du métabolisme. C'est surtout dans les pays de langue allemande que l'étude des réticulo-endothélioses fut le plus activement poussée : Schilling, en 1913, décrivait déjà une hyperplasie diffuse des réticulo-endothéliums, corrélative d'une augmentation des grands mononucléaires du sang, et posait ainsi le premier jalon de la future leucémie à monocytes. Plus tard les auteurs tentèrent une étude d'ensemble des maladies réticulo-endothéliales, auxquelles ils ne tardèrent pas à incorporer la granulomatose maligne ; en 1926, Epstein apportait une classification, d'ailleurs très complète, des « histiocytomatoses ». Ce classement fut repris et modifié en 1930 par Bock et Wiede et particulièrement clarifié par Uehlinger.

D'autres auteurs, plus simplement, réservent le terme de réticulo-endothéliose à de très rares observations d'interprétation difficile, qui ne rentrent dans aucun des cadres nosologiques connus, qui se caractérisent par les lésions typiques de la réticulo-endothéliose et, pour lesquelles, la recherche de tout agent pathogène reste négative. La plupart ont été publiées à l'étranger et nous citerons celles de Goldschmidt et Isaac, Schultz, Wermbter et Puhl, Ewald, Letterer, Akiba, Krahn, Gui-

zetti, Lauritzen, Erber, Schwirtschewskaja, Ugrimov, Barantchik, Bykova, obs. 2 de Sachs et Wohlwill, Tschistovitch et Bykova, Zaitseva, Terplan, Uehlinger, Wihmann, Henschen, Feller et Risak, Sternberg, Goldzieher et Hornick, Terplan et Mittelbach (cas 22). Parmi les quelques cas rapportés en France, nous ne connaissons que ceux de Debenedetti et Florentin, de Grevilliot, de Foulon. Quoi qu'il en soit, certaines de ces observations ont été décrites comme des formes atypiques de granulomatosose maligne. Ce n'est pas là le seul intérêt de ces états particuliers qu'avec Uehlinger nous distinguerons en réticulo-endothélioses de réserve, de réaction infectieuse et de réaction hyperplasique.

2) *Les réticulo-endothélioses « de réserve » (Speichewucherung) ou « métaboliques »*

Elles concernent des états où la surcharge macrophagique réticulo-endothéliale serait la résultante de graves perturbations dans le métabolisme de certaines substances. Il résulte des travaux de Henschen, Kiyono, P. Weber, Oberling que la maladie de Gaucher peut être actuellement inscrite au groupe des histiocytômatoses métaboliques. Il en est de même de la maladie de Niemann-Pick, de certains xanthomes, des xanthomatoses généralisées, auxquelles on peut adjoindre la maladie de Christian-Schüller. La même prolifération histiocytaire accompagnerait la lipémie des diabétiques observée par Coats, Schultze, Marchand, Lutz, Williams et Dresbach, Fahr et Stamm, Schöndorf, Oppenheimer et Fischberg, Smith, Varren et Root. Elle a été décrite par Fahr dans deux cas d'ané-

mie pernicieuse, par Lauritzen dans la néphrite chronique, par Anietchkow dans l'hypercholestérinémie expérimentale du lapin. Il est enfin des réticuloses de réserve, d'étiologie inconnue, et l'observation d'Erber rentre dans ce cas.

Tous ces états se caractérisent par une prolifération diffuse des cellules réticulaires et endothéliales avec figures de phagocytose et accumulation d'enclaves graisseuses ou lipidiques. Les cellules subissent ensuite une dégénérescence totale, qui donne lieu aux plages claires du xanthome. La traduction clinique de ces états est des plus variables et bien souvent ils n'ont qu'une existence histologique.

3) *Les réticulo-endothélioses « de réaction infectieuse ».*

Elles embrassent un domaine bien plus étendu. Nombreux sont en effet les germes capables de susciter une réaction défensive des réticulo-endothéliums, mais certains la déclancheraient avec une véritable élection. Les enfants dont le système réticulo-endothélial est plus proche de l'état embryonnaire, réagiraient plus facilement, montrant une sorte de « disposition constitutionnelle de ce système », de nature héréditaire dans certaines réticuloses de réserve. C'est dire assez les incertitudes qui règnent encore sur plus d'un point de ces réticulo-endothélioses infectieuses.

*
**

Elles sont parfois produites par un agent pathogène déterminé et la monocytose sanguine qui accompagne

beaucoup de maladies infectieuses, ne serait d'ailleurs que le reflet d'une réaction des réticulo-endothéliums.

Le bacille d'Eberth peut être considéré comme un véritable stimulant de l'appareil réticulaire. MM. Chalier et Morel ont insisté sur la monocytose sanguine, dans le décours de l'infection typhique. Mallory, Esposito, Netousek et Hess ont bien mis en évidence l'hyperplasie de la trame, dans les ganglions, et nous-même l'avons vue dans les tissus lymphoïdes et la rate, au cours de la dothiéntérie.

L'endocardite infectieuse à marche lente serait, au contraire, un excitant de l'appareil endothélial. Shilling, Hess et Bittorf, Siegmund, Schittenhelm, Arrigoni, Istamanava, Merklen et Wolf ont insisté sur la monocytose sanguine et les altérations des vaisseaux au cours de cette « endothélite infectieuse ».

Beaucoup d'autres maladies pourraient encore être rattachées à ce groupe des « réticulo-endothélioses d'infection spécifique » (Bock et Wiede). Les nodules d'Aschoff, que l'on a donnés comme caractéristiques du rhumatisme articulaire aigu, seraient la traduction d'une réaction histiocytaire, que Craciun et ses collaborateurs ont trouvée généralisée à tout l'organisme, dans un cas de maladie de Bouillaud à évolution fatale. Nous ne parlerons pas de la Leishmaniose, du paludisme et des affections parasitaires, non plus que de la tuberculose, qui peuvent tous provoquer l'hyperplasie réticulo-endothéliale.

Il serait aisé d'allonger cette liste. Mais le concept purement histologique qui sert de base à la notion des réticulo-endothélioses, ne saurait servir, en aucune fa-

con, à classer des maladies déjà identifiées et définies depuis longtemps.

*
**

A côté de ce groupe facilement extensible, il existe une classe de réticuloses infectieuses, d'allure plus systématique, à la base desquelles on peut incriminer un foyer suppuré de l'organisme ou un état septicémique prolongé.

Ainsi en est-il des observations de Letterer, Krahn, Akiba, Guizetti, concernant des enfants de trois mois à cinq ans. Le tableau était celui d'une septicémie avec température élevée, purpura, hypertrophie du foie et de la rate, adénomégalias généralisées. Le cas d'Akiba concernait une septicémie à streptocoques. Dans les observations de Letterer et de Guizetti, l'existence d'une otite suppurée ancienne pouvait expliquer la prolifération diffuse des réticulo-endothéliums.

Il s'agit donc d'une réaction probablement secondaire et ces cas s'opposent aux réticulo-endothélioses pures, qui prennent la figure d'affections systématisées primitives.

4) *Les réticulo-endothélioses hyperplasiques pures.* *Etude générale des réticulo-endothélioses.*

Elles donnent lieu à des syndromes cliniques disparates ; la formule histologique des lésions peut seule leur conférer une relative unité.

a) *Etude anatomique.* Les réticulo-endothélioses présentent des lésions fort précises.

Les cellules réticulaires de l'organisme se tuméfient ; leur noyau s'arrondit, prend un aspect clair et se mu-

nit d'un nucléole ; le protoplasma s'enrichit d'enclaves pigmentaires, graisseuses et ferriques qui témoignent d'un pouvoir pexique marqué. Ces éléments adhèrent à la trame de réticuline qui reste intacte ; ils s'unissent parfois en syncytium ou s'orientent en files, qui rappellent les travées hépatiques (Akiba, Foulon) ; ailleurs, ils donnent des plasmodes pluri-nucléées, simulant les cellules de Sternberg.

Les cellules des endothéliums gonflent aussi, mais elles tombent fréquemment dans la lumière des vaisseaux et l'aspect du « sinus catarrh » se réalise.

Ces deux processus existent associés dans les réticulo-endothélioses vraies (Krahn, Guizetti, Wihmann, Akiba). Mais ils peuvent exister séparés, et l'on a distingué, de façon peut-être trop absolue, les endothélioses pures, comme dans les cas de Goldschmidt et Isaac, de Debenedetti et Florentin, et les réticuloses pures, dont plusieurs exemples nous sont donnés par les observations de Terplan, Sachs et Wohlwill, Lauritzen, Henschen, Tschistovitch et Bykova, Schultz, Wermbter et Puhl, Akiba.

**

Ce qui caractérise de telles lésions, c'est leur généralisation et leur diffusion.

Si les altérations prédominent aux ganglions, au foie et à la rate, elles intéressent en réalité la totalité des tissus conjonctifs de l'organisme.

Si elles sont presque toujours diffuses, elles peuvent être nodulaires, comme dans les observations de Sachs et Wohlwill, Schultz, Wermbter et Puhl, Sternberg, Terplan. Elles conduisent alors, dans des cas assez ra-

res, à la formation de nodules blanchâtres, visibles à l'œil nu et parsemant la coupe des organes, véritables « réticulomes analogues à des lymphomes » suivant l'expression de Tschistovitch, ou bien à la formation de « centres clairs ».

L'observation de Terplan est le type de ces réticuloses folliculaires. Dans tous les organes, et en particulier au foie et à la moëlle osseuse, il y avait une véritable multiplication de centres clairs, qui différaient des centres germinatifs normaux du tissu lymphoïde, par leur nombre et leur confluence, leur forme irrégulière, « en biscuit, en haltère », et leur diffusion à tous les tissus.

De telles altérations, faites sur un seul type histologique, conduisent à un aspect monomorphe, homogène et diffus, qui reste la grande caractéristique des réticulo-endothélioses.

*
**

Celles-ci ne sont pas toujours aussi simples et l'on voit parfois un polymorphisme relatif s'ébaucher au sein de leurs lésions.

Les foyers de nécrose n'y sont pas rares ; une légère réaction fibreuse peut faire son apparition, aboutissant à une véritable cirrhose du foie dans les cas de Terplan, Wihmann, Henschen.

Certaines réticulo-endothélioses pourraient s'accompagner également d'une différenciation myéloïde tissulaire qui n'est bien souvent affirmée que par la réaction des oxydases (Sachs et Wohlwill, Pentmann, Wihmann, Akiba). Il existait cependant, dans les cas de Goldschmidt et Isaac, de Schultz, Vermbter et Puhl, une for-

mule sanguine avec quelques myélocytes et hématies nucléées.

Si la poussée histiocyttaire décrite plus haut étouffe les éléments lymphoïdes normaux des organes sur lesquels elle se développe, elle peut s'accompagner, en d'autres points, d'une néoformation discrète de lymphocytes, à laquelle se joint une infiltration extrêmement réduite de plasmocytes, de polynucléaires et d'éosinophiles.

Un tel polymorphisme, parcellaire et discret, ne saurait altérer vraiment la formule histologique des réticulo-endothélioses qui reste avant tout monotone et peu variée.

Si de tels états possèdent une certaine unité histologique que nous venons d'entrevoir, ils sont loin par contre d'avoir une traduction clinique univoque.

b) *Etude clinique.* — La physionomie clinique des réticulo-endothélioses est des plus variables : elle peut rappeler les syndromes agranulocytaires, les leucémies aiguës, les angines ou leucémies à monocytes. Le tableau est alors dominé par l'allure septicémique, la gravité des symptômes généraux et l'évolution rapidement fatale. Il existe fréquemment une angine ulcéreuse grave avec une hypertrophie du foie, de la rate et des ganglions ; la diathèse hémorragique se trouve, en tous cas, au premier plan de la scène clinique.

D'autres fois, la note dominante est donnée par une hépatosplénomégalie progressive, d'évolution lente se chiffrant par années, accompagnée d'un état subfébrile prolongé, d'ictère, de signes généraux et d'adénomégalias discrètes généralisées. Le tableau rappelle certaines cirrhoses, accompagnées de monocytose sanguine (Debe-

nedetti) ou d'anémie à un million de globules rouges, comme dans les deux cas d'Henschen et de Wihmann.

Dans d'autres cas, l'allure clinique est celle des lymphadénies aleucémiques : l'atteinte généralisée ou successive des carrefours ganglionnaires, l'hypertrophie du foie et de la rate prédominent ; si l'on excepte une légère anémie, la formule hématologique est normale et c'est l'examen histologique qui permet seul de reconnaître la réticulo-endothéliose, comme par exemple dans le cas de Schultz, Werbter et Puhl, si singulier par son syndrome hémorragique et anémique et par ses lacunes osseuses du crâne, assimilables à celles de la maladie de Christian Schuller.

Il est facile de voir après cette étude, combien de syndromes cliniques disparates ressortissent à la définition purement histologique de la réticulo-endothéliose hyperplasique pure, dont nous pouvons maintenant envisager la signification générale.

c) *Signification générale.* — La notion des réticulo-endothélioses n'est donc qu'un concept purement histologique, qui ne tient pas suffisamment compte de la clinique et, de ce fait, reste éminemment critiquable.

De tels états peuvent être envisagés à un point de vue tout différent : d'aucuns s'appuient sur l'augmentation des grands mononucléaires du sang au cours de quelques réticulo-endothélioses, pour assimiler ces dernières à certains syndromes monocytaires connus, tels que les angines et les leucémies à monocytes dont le substratum anatomique résiderait d'ailleurs dans la prolifération diffuse des éléments réticulaires et endothéliaux, ainsi que l'ont montré Du Bois, Reschad et

Schilling. Certains auteurs, tels que Bock et Wiede, parlent indifféremment de leucémies à monocytes ou de réticulo-endothélioses leucémiques ; à côté de ces dernières, il existerait, pour Sachs et Wohlwill, qui emploient la terminologie classique, des réticuloses subleucémiques et aleucémiques. Une pareille théorie aurait l'avantage d'unifier tous ces états dissimilaires de réticulo-endothélioses, dont le tableau clinique ressemble parfois singulièrement à celui des leucémies aiguës à monocytes. Merklen et Wolf décrivent d'ailleurs des « états inclassables » et des leucémies chroniques du même groupe, auxquels pourraient cliniquement s'apparenter certaines réticuloses d'évolution prolongée.

Une telle conception paraît valable pour quelques observations qui, par le taux élevé de leur leucocytose et de leur monocytose sanguines, s'apparentent à la leucémie à monocytes : tels sont les cas de réticulo-endothéliose leucémique de Ugrimov, Swirtschewskaja, Bock et Wiede, Barantchik.

Il est, par contre, plus difficile de dire si l'on doit considérer comme des monocytoses subleucémiques, certaines réticulo-endothélioses qui présentent une légère augmentation du chiffre absolu ou relatif des grands mononucléaires du sang.

Ainsi est-il du cas 22 de Terplan et Mittelbach, avec leucocytose de 4.700 à 5.400, mais avec monocytose à 16-18-38 %. Le cas de Grévilliot s'accompagna de 12.000 à 22.000 globules blancs avec chiffre maximum de 34 % de monocytes. Celui de Erber, malgré une forte leucopénie, présentait de 11 à 38 % de monocytes. La mononucléose existait également dans

le cas de Debenedetti, et dans la deuxième observation de Sachs et Wohlwill.

Mais Wihmann, Tschistovitch et Bykova. Uehlinger, Henschen, Terplan, Zaitseva ont apporté des cas de réticulo-endothéliose, où le taux de la monocytose sanguine se révéla constamment normal ou même diminué. On pourrait alors parler à la rigueur de réticulose aleucémique. Mais il est difficile, pour ces observations, de conclure fermement à une variété aleucémique de la « troisième leucémie ». Wihmann fait en effet remarquer que l'augmentation des grands mononucléaires du sang est un symptôme trop commun en pathologie, pour pouvoir servir de base solide à une classification définitive d'états disparates et encore mal connus.

Pour notre part, nous pensons que l'incorporation des réticulo-endothélioses aux différents états de monocytose est une hypothèse des plus séduisantes. Mais il nous est impossible de prendre parti sur ce point, qui demande encore des recherches ultérieures.

Il nous paraît, en tous cas, prématuré de regarder actuellement les réticuloses, avec Tschistovitch, comme une maladie autonome. Ne pourrait-il pas s'agir dans certains cas, de processus réactionnels, non toujours mortels par eux-mêmes, secondaires à des agents pathogènes inconnus ou spéciaux ? La tuberculose par exemple ne pourrait-elle pas en réaliser avec ses toxines, ses bacilles atténués ou ses ultra-virus ?

Ce sont là autant de problèmes qu'il est actuellement difficile de résoudre et nous continuons à penser que les réticulo-endothélioses ne peuvent être aujourd'hui considérées que comme une classification intéressante, mais encore provisoire.

5) *Granulomatose maligne et réticulo-endothélioses.*

Le granulome malin possède avec ces états de réticulo-endothéliose, quelques *ressemblances* lésionnelles ou hématologiques.

C'est ainsi que les plages de cellules lipidiques, semées de cristaux de cholestérine, qui ne répondent pas toujours cliniquement à une hypercholestérinémie, rapprochent la maladie de Sternberg des réticuloses métaboliques. Il est, en outre, dans la granulomatose maligne, toute une série de modifications qui montrent bien les rapports de cette maladie avec les réticulo-endothélioses inflammatoires : ainsi est-il de la tuméfaction des cellules réticulaires et des foyers de sinus catarrh, de la richesse de certaines zones en histiocytes et en jeunes cellules de Sternberg, des figures de réticulo-endothéliose para-nodulaire, sur lesquelles Monsieur le Professeur Favre a insisté en étudiant les lésions pulmonaires de la granulomatose maligne. Foulon a récemment émis l'hypothèse d'une réticulo-endothéliose diffuse et massive, symptomatique d'une poussée suraiguë du virus granulomateux.

A côté de ces arguments histologiques, certaines constatations hématologiques viennent plaider en faveur de la nature réticulo-endothéliale du granulome malin : la monocytose sanguine atteint en effet dans cette maladie des taux souvent élevés, et nous croyons que l'on n'a pas assez insisté sur la valeur d'une telle modification de la formule leucocytaire.

Ziegler, Bunting, Rieux, Lichtenstein, Terplan et Mittelbach ont noté l'existence de cette réaction mononucléaire. Foulon a cité un cas avec monocytose de 29 %. Nous venons d'observer, au cours d'une poussée aiguë de granulomatose maligne, une formule sanguine à 9.000 globules blancs, où la polynucléose neutrophile à 76 % et la monocytose à 20 % étaient les deux réactions dominantes. Dans quelques cas, l'augmentation des mononucléaires du sang serait plus importante et pourrait atteindre des pourcentages de 28 à 35 % dont Staube, Chevallier, Conti, Stewart, Ziegler, Castellanos et Orgaz ont rapporté des exemples.

L'on comprend ainsi que certains auteurs fassent rentrer la monocytose sanguine dans la formule hématologique normale de la maladie de Sternberg.

Il semble enfin que, dans quelques cas, la granulomatose maligne puisse se combiner avec certains états qui s'accompagnent d'un processus histologique de réticulo-endothéliose et d'une augmentation des monocytes du sang. Nous rappellerons seulement les cas de Gutig, de Marin, de Pilkington et de Jaffé où un syndrome agranulocytaire s'associa à la granulomatose maligne. MM. Merklen, Waitz et Kabaker viennent de publier un cas d'association complexe sur lequel nous insistons :

Dans cette observation, en effet, nous pensons que le prurit et l'évolution clinique, entre autres signes, témoignent d'une granulomatose maligne, à laquelle vint se surajouter un syndrome clinique et hématologique rappelant plus ou moins les angines à monocytes : il y avait, en effet, une angine pseudo-membraneuse et la leucopénie sanguinè avec neutropénie légère et lymphopénie contrastait avec l'augmentation des monocytes et des cellules endothéliales du sang. Cette formule hématologique spéciale doit être, à notre avis, pla-

cée en regard de la formule histologique ganglionnaire où la réaction réticulo-endothéliale semblait particulièrement marquée.

Ces cas d'association complexe, les particularités hématologiques et histologiques que nous avons vues plus haut, nous paraissent témoigner des rapports qui existent entre la granulomatose maligne et les réticulo-endothélioses. Aussi comprend-on qu'Holler et Haumeders aient pu définir la maladie de Sternberg, une « réticulose aleucémique ».

*
**

Mais ces caractères communs n'empêchent pas que de profondes *différences* séparent le granulome malin des réticulo-endothélioses.

Les cellules plurinucléées de ces dernières ont un caractère plutôt plasmodial que bourgeonnant ; elles adhèrent à la trame de réticuline dont l'intégrité s'oppose aux bouleversements des stromas dans le granulome. Si le processus général de réticulo-endothéliose existe dans la maladie de Sternberg, il n'en constitue qu'une des multiples lésions ; il en est peut-être le substratum initial, il ne saurait en être le fait essentiel. Il n'est pas absolument prouvé que ce processus puisse exister dans le granulome malin, de façon exclusive et pure, tandis qu'il est presque toujours rejeté dans l'ombre des différenciations cellulaires complexes du nodule granulomateux. Dans les plages lipidiques notamment, il porte la marque d'un état réactionnel simple, peut-être secondaire aux dégénérescences locales, aux nécroses produites par le granulome, ainsi qu'aux troubles du métabolisme qui en sont la conséquence.

Surtout, il ne faut pas oublier que la conception de la maladie de Sternberg repose sur le fondement indiscutable de l'adénie éosinophile prurigène, alors que les états de réticulo-endothéliose sont dénués de spécificité clinique. Cela suffit, croyons-nous, à empêcher toute assimilation entre les deux processus.

■
**

Les réactions inflammatoires du système réticulo-endothélial ne se limitent pas au chapitre que nous venons d'étudier. Les tissus conjonctifs réagissent parfois par des désordres histologiques plus complexes, auxquels doit être réservé le nom de granulome ou de granulomatose.

II. — Granulomes et granulomatoses.

Nous avons vu qu'un polymorphisme partiel pouvait s'ébaucher dans les réticulo-endothélioses : il laisserait tout au moins supposer, pour certains auteurs, l'existence de types de transition entre ces états et les granulomatoses en général. Ainsi se justifierait la description d'une « réticulo-granulomatose maligne diffuse » suivant l'expression de Géry et Grévillicot, de « granulomatoses à type de réticulo-endothéliose » ou de « granulomes généralisés spéciaux des organes hématopoïétiques » selon la terminologie des auteurs allemands. Nous ne croyons pas devoir insister sur cette pure question de nomenclature. Les ébauches de différenciation des réticuloses n'en modifient pas sensiblement le mo-

nomorphisme. Elles indiquent seulement de la part du tissu réticulo-endothélial, une certaine tendance à la différenciation et au polymorphisme qui peut exister plus poussée dans certains granulomes, souvent mal précisés, mais différents de la granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg.

*
**

Parmi ces granulomes, quelques-uns ont des caractères classiques et sont totalement différents de la maladie de Sternberg, tels les granulomes syphilitiques, tuberculeux, mycosiques et la poradéno-lymphite inguinale de MM. Nicolas-Favre, pour laquelle M. le Professeur Favre tend à rejeter le terme de lymphogranulomatose bénigne, qui pourrait prêter à confusion.

Il est, d'autre part, des granulomes localisés, de nature inconnue, qui soulèvent le problème des formes locales de la maladie de Sternberg. Dans un chapitre précédent, nous avons vu la difficulté qui réside dans l'interprétation microscopique de certaines lésions intestinales, dont la formule histologique, quoique voisine de celle de la granulomatose maligne, ne lui est pas identique et ne saurait donc lui être rapportée. Ces cas tendent à montrer que nous sommes encore loin de connaître, dans leur nature et leurs lésions, tous les processus inflammatoires du tissu conjonctif. De même, à propos de certains granulomes cutanés isolés, que nous rattachons personnellement à la maladie de Sternberg sur la foi d'une formule histologique typique, certains auteurs ont émis l'hypothèse de causes multiples réalisant les lésions de la maladie de Sternberg.

Existe-t-il, par contre, des granulomatoses généralisées, voisines de celle de Paltauf-Sternberg ? Il nous paraît que les cas décrits comme tels concernent en réalité d'authentiques réticulo-endothélioses, très légèrement modifiées par un polymorphisme histologique parcellaire. En l'état actuel des connaissances et sous réserve de découvertes ultérieures, nous pouvons considérer la maladie de Sternberg, comme la seule affection réticulo-endothéliale capable de produire de façon diffuse, des granulomes aussi épars et aussi différenciés, possédant partout le même bariolage et le même polymorphisme.

— Le mycosis fongoïde, lui-même, à ce point de vue, comme à d'autres, ne saurait soutenir la comparaison avec le granulome malin.

III. — Mycosis fongoïde.

Il s'agit là d'une modalité réactionnelle du système réticulo-endothélial, dont la place est encore discutée parmi les tumeurs ou les inflammations et dont la formule histologique est intermédiaire entre les réticulo-endothélioses et les granulomatoses.

Depuis les descriptions initiales d'Alibert et de Bazin, le mycosis fongoïde a été considéré tour à tour comme une lymphadénie cutanée, un sarcome, un granulome infectieux, un réticulo-endothéliome péri-thélial, une réticulo-endothéliose. Ziegler, Galloway, Mousson en font enfin « une forme cutanée de granulomatose maligne de Sternberg ».

Le simple énoncé de ces interprétations montre la complexité des faits. Aussi M. le Professeur Favre pense-t-il que la question du mycosis fongoïde doit être révisée.

1) *Certains cas de mycosis fongoïde sont à rapporter à d'autres affections connues.*

Le diagnostic de mycosis fongoïde ne doit plus être fait sur la seule allure clinique. Les formes à tumeur d'emblée se révèlent bien souvent, à l'examen microscopique, comme d'indiscutables sarcomes (Prof. Favre, Artz, Freyer, Berger et Vallée, Lapière). On a pu rencontrer des tumeurs fongoïdes au cours de leucémies, de poikilodermies, de granulomatoses malignes. Pour Berger, Symmers, le mycosis fongoïde ne serait même qu'une expression cutanée particulière de maladies connues et différentes.

Sans aller jusque-là, nous pensons avec M. le Professeur Favre que le nom de mycosis fongoïde doit être réservé à un syndrome anatomo-clinique parfaitement caractérisé.

2) *Il existe un mycosis fongoïde, syndrome anatomo-clinique défini.*

Du point de vue clinique, il correspond à la forme classique mixte, érythrodermique et tumorale, de la maladie.

Du point de vue anatomique, M. le Professeur Favre le définit : « une réticulo-endothéliose lymphadénoïde avec formation autochtone de cellules éosinophiles et plasmatiques ». Le début de l'infiltration lésionnelle dans

une zone riche en tissu conjonctif jeune, telle que les régions dermo-épidermique et péri-glandulaire, la prolifération uniforme de cellules mononucléées, riches en mitoses, mobiles dans un syncytium d'éléments réticulaires proliférés et doués de propriétés phagocytaires, témoignent d'un processus de réticulo-endothéliose qui serait à la base du mycosis fongoïde, pour M. Favre et MM. Berger et Vallée.

Mais cette lésion élémentaire se complique d'un certain polymorphisme, qui la fait ressembler, de loin, au granulome malin.

3) *Mycosis fongoïde et granulome malin.*

La réticulo-endothéliose tissulaire du mycosis fongoïde s'accompagne d'une néoproduction lymphocytaire très importante et d'une infiltration discrète de plasmocytes et d'éosinophiles, qui peuvent parfois simuler les lésions granulomateuses. Mais les foyers de nécrose et de réaction fibreuse ne s'observent généralement pas dans l'infiltration mycotique et les cellules géantes multinucléées que l'on y a décrites, se rapprocheraient moins des éléments de Sternberg que des cellules géantes des réticuloses.

La formule histologique relativement simple du mycosis s'éloigne donc sensiblement de la réaction complexe du granulome malin.

Par contre, le diagnostic clinique prête parfois à confusion: sous le nom de granulomatose maligne atypique à forme de mycosis fongoïde, on a décrit des cas où la précession des lésions cutanées, l'érythrodermie, les tumeurs fongueuses d'aspect mollasse et putréfié aboutissant à

de vastes ulcérations, firent conclure à la maladie d'Alibert, alors que l'examen histologique montrait ultérieurement les lésions typiques du granulome malin. Nous pensons qu'il faut rejeter ces prétendues formes atypiques de la maladie de Sternberg, dont l'anomalie apparente, d'ordre purement clinique, ne résiste pas à l'examen microscopique des lésions viscérales ou cutanées.

IV. — La question des granulomatoses ou lymphogranulomatoses atypiques.

et celle des formes anormales de la maladie de Sternberg.

Il semble que certains auteurs aient voulu faire de quelques observations difficiles à classer, des granulomatoses malignes atypiques. Ce sont surtout Lubarsch, Harbitz, Abricosoff, Terplan et Mittelbach, qui s'attachèrent à leur étude et qualifièrent ces formes de noms variables : lymphogranulomatoses atypiques, formes à la limite de la maladie de Sternberg, formes particulières, jeunes, initiales de granulomatose maligne.

Il nous faut tout d'abord examiner les observations correspondantes, analyser les interprétations qui en ont été données et voir si leur maintien est légitime, dûssent-elles estomper les limites de la granulomatose maligne ou faire douter de la spécificité histologique de ses lésions.

1) *Réticulo-endothélioses et granulomatoses atypiques.*

L'étude des principales observations publiées de granulomatose atypique reste assez malaisée ; l'unanimité

est, en effet, loin de se faire à leur sujet et les interprétations des auteurs varient, les uns admettant la granulomatosose maligne de Sternberg, là où d'autres rejettent cette interprétation. Bien souvent, on se heurte à des observations dont le contexte clinique est trop résumé et où la question est abordée du seul point de vue histologique. Parfois, les autopsies manquent et les conclusions se basent sur un seul prélèvement biopsique. En l'absence des coupes, le diagnostic microscopique rétrospectif reste fort difficile, d'autant que les microphotographies sont rarement convaincantes.

Quoi qu'il en soit, l'existence de ces prétendues granulomatoses atypiques ne saurait être acceptée sans restriction : de la lecture des observations, nous avons pu en effet nous convaincre qu'elles concernaient souvent d'authentiques réticulo-endothélioses ou qu'elles devaient être rapportées au groupe des granulomatoses spéciales, voisines de celle de Paltauf-Sternberg. Elles touchent, en tous cas, à des lésions prédominant sur les organes hématopoïétiques et plus ou moins généralisées, ou bien à des altérations plus localisées, digestives surtout.

*
**

Le premier groupe revendique un certain nombre d'observations où les lésions étaient plus ou moins diffuses.

Abrikosoff catalogue ses observations 1 et 4 comme des lymphogranulomatoses. Dans l'observation 4, le diagnostic fut fait per exclusionem, malgré l'absence d'autopsie et l'aspect non caractéristique de la formule histologique d'un ganglion de biopsie. Pour le cas 1, l'évolution clinique et l'au-

topsie étaient en faveur de la maladie de Sternberg. Aussi l'auteur conclut-il nettement à cette affection, dont il admet un stade histologique jeune, bien que le protocole microscopique ne soit nullement en faveur du granulome malin et rappelle plutôt, à notre avis, la réticulo-endothéliose. Mais ces deux observations sont trop résumées pour pouvoir être sérieusement discutées.

L'observation de Schultz, Wermbter et Puhl, suivant l'expression même d'Harbitz, « doit être regardée, d'après les idées actuelles, comme une forme atypique de lymphogranulomatose ». C'est aussi l'opinion de Lubarsch, de Sachs et Wohlwill. Nous pensons personnellement que cette observation doit être incorporée au groupe des réticulo-endothélioses, dont elle présente les lésions histologiques caractéristiques.

L'observation 2 de Sachs et Wohlwill, regardée par Terplan comme un cas de lymphogranulomatose, apparaît à ses auteurs, « comme une septicémie spéciale, à type de réticulo-endothéliose aleucémique » et notre opinion est la même.

Terplan et Mittelbach, dans un important mémoire sur « la lymphogranulomatose et autres granulomes généralisés spéciaux des ganglions lymphatiques », rapportent le cas 22 qu'ils classent parmi les « formes atypiques ». Ils discutent, au diagnostic différentiel une lymphogranulomatose aiguë, un stade jeune de cette affection ou « une affection autonome, identique aux réticulo-endothélioses ». Mais l'aspect histologique des lésions, le syndrome clinique avec sa poussée terminale de monocytose sanguine, classent presque certainement ce cas dans les réticuloses, ainsi que le cas 28 des mêmes auteurs (déjà décrit par Terplan dans un autre article) et qui peut être considéré comme un cas-type des réticuloses folliculaires.

Le cas de Feller et Risak défini par Sternberg comme une « granulomatose à type de réticulo-endothéliose » peut être

plus simplement rangé, à notre avis, ainsi que le cas personnel de Stenberg, parmi les réticulo-endothélioses.

De l'examen de ces cas, à propos desquels le diagnostic de lymphogranulomatose maligne fut adopté ou sérieusement discuté, nous avons gardé l'impression qu'ils pouvaient être tous assimilés, du point de vue histologique et clinique, aux états de réticulo-endothéliose dont nous avons essayé de donner plus haut une description générale.

*
**

A côté de ces réactions réticulo-endothéliales plus ou moins généralisées et relativement monomorphes, le processus inflammatoire peut rester plus localisé ; se cantonnant alors de préférence à l'intestin, il provoque un polymorphisme lésionnel qui, sans atteindre à celui du granulome malin, se montre nettement plus marqué que dans les observations précédentes et les réticulo-endothélioses en général. Ces cas prêtent donc à discussion avec les véritables formes locales, digestives surtout, de la granulomatose maligne. Lors de l'étude de ces formes, nous avons brièvement analysé les cas 2 et 3 d'Harbitz, les observations 23 et 29 de Terplan et Mittelbach et nous avons montré que, si leur formule histologique présentait de troublantes analogies avec celle de la maladie de Sternberg, elle s'en séparait cependant par des différences fondamentales. Aussi avons-nous conclu à des granulomes spéciaux, de nature encore mal précisée, qui, en l'état actuel des connaissances, doivent être séparés de la granulomatose maligne.

Foulon, dans sa thèse, est arrivé sensiblement aux mêmes conclusions, quand il a soutenu la pluralité de la lymphogranulomatosé, à propos d'un cas qu'il considère comme un lymphogranulome localisé atypique de l'intestin, histologiquement voisin de la lymphogranulomatosé généralisée de Paltauf-Sternberg.

*
**

Si certains auteurs conviennent des différences histologiques qui existent entre ces granulomatoses dites atypiques et la granulomatosé maligne, il en est d'autres, par contre, qui assimilent plus ou moins leurs observations de réticulo-endothélioses ou de granulomatoses diverses, à la maladie de Paltauf-Sternberg, sous le titre de formes particulières, jeunes de cette affection, ou en vertu de considérations discutables que nous allons envisager.

2) *Granulomatoses atypiques et « formes jeunes, initiales » de la maladie de Paltauf-Sternberg.*

Certains auteurs (notamment Terplan et Mittelbach, à propos de leurs cas 21, 22 et 23) considèrent, comme des « formes jeunes » de la maladie de Sternberg, certaines observations qu'ils étiquettent lymphogranulomatoses atypiques et qui, en réalité, à notre avis, devraient rentrer dans le cadre des réticulo-endothélioses.

La granulomatosé maligne serait donc, pour ces auteurs, capable de réaliser, dans certaines formes dites « initiales », la seule tuméfaction des cellules réticulo-endothéliales, sans qu'apparaisse nulle part le tissu de

granulation caractéristique. Il pourrait s'agir de lésions généralisées, dont tous les foyers auraient été, pour ainsi dire, fixés dans la même formule histologique « jeune » par une évolution spécialement rapide de la maladie, ou bien l'on aurait affaire à des localisations limitées et solitaires de la granulomatose maligne, surprises à un stade histologique « initial » par la survenue d'une affection intercurrente mortelle.

En réalité, nous ne saurions souscrire pleinement à de telles assertions : les différents foyers du granulome malin nous ont toujours paru d'âge et de structure dissimilaires et le même polymorphisme régional se retrouve dans les granulomatoses malignes à évolution suraiguë.

Pour ce qui est des granulomes malins à localisation viscérale ou ganglionnaire isolée, il est difficile de dire s'ils pourraient posséder une formule histologique peu évoluée, dite initiale, qui justifierait l'expression de lymphogranulomatose atypique. En tous cas, les observations rapportées plus haut de chancres granulomateux digestifs et cutanés nous ont montré que des lésions anatomiquement très limitées étaient capables de présenter le polymorphisme histologique le plus complet et la formule la plus caractéristique de la granulomatose maligne.

Aussi, de l'analyse des observations publiées de lymphogranulomatose atypique, nous restons persuadés que beaucoup d'entre elles sont à considérer simplement comme des états de réticulo-endothéliose, car rien ne permet de les considérer, de façon absolue, comme des formes « jeunes » de granulomatose maligne.

*
**

D'aucuns ont encore étendu cette appellation de « granulomatose maligne atypique », à certaines maladies réticulo-endothéliales de classement difficile, et de rares auteurs sont même arrivés à douter de la spécificité étiologique des lésions de la maladie de Sternberg.

3) *Le diagnostic de granulomatose maligne ne doit pas être un diagnostic d'exclusion.*

Comme nous l'avons vu, la maladie de Sternberg possède des ressemblances histologiques avec les réticulo-endothélioses et certains granulomes de nature imprécise. Aussi, quelques auteurs, ne sachant d'ailleurs où classer ces cas d'interprétation difficile, les considèrent-ils, après élimination de toutes les maladies connues, comme des formes atypiques de granulomatose maligne.

En réalité, le diagnostic de granulome malin ne saurait être porté par exclusion, d'après des arguments de vraisemblance, ainsi que l'admettent Abrikossoff, Harbitz et Mlle Freifeld. La maladie de Paltauf-Sternberg ne doit « pas être un diagnostic-refuge des cas que l'on ne sait comment étiqueter ». Sternberg en Allemagne, MM. Favre et Croizat en France, se sont récemment élevés contre de telles tendances qui, suivant l'expression de l'auteur viennois, risqueraient de « ressusciter l'antique pseudo-leucémie, sous prétexte de lymphogranulomatoses atypiques ». Mieux vaut, provisoirement du moins, rejeter les observations douteuses rapportées plus haut, dans le cadre, encore flou, des réticulo-endothélioses ou des granulomatoses de nature

inconnue, que de vouloir les incorporer, sans raison suffisante, à celui de la granulomatose maligne. Mieux vaudrait encore rayer définitivement le terme de granulomatose atypique, qui laisse à penser que le virus de la maladie de Sternberg serait susceptible de provoquer des formes tantôt typiques, tantôt atypiques de granulomatose maligne, et qui, à l'opposé, permettrait de supposer que le granulome malin n'est pas une entité morbide, mais un syndrome anatomique réalisé par des causes différentes. Une telle conception arriverait d'ailleurs à faire douter de la spécificité étiologique et histologique de la granulomatose maligne.

4) *La spécificité du granulome malin de Palttauf-Sternberg.*

La cellule de Sternberg n'est pas un macrophage.

Certains auteurs, Brandt en particulier, représentants d'une opinion extrême, considèrent le granulome malin comme un simple mode réactionnel du système réticulo-endothélial. Il ne s'agirait que d'un syndrome anatomique, d'une « simple expression générale » (Abricossoff) sans aucune spécificité étiologique. En France, ces théories sont soutenues par Cailliau qui fait de la lymphogranulomatose « un syndrome dépourvu de toute autonomie et accusant la réponse d'un même tissu, le système macrophagique, sollicité par des agents très différents ». Le tissu réticulo-endothélial n'aurait à sa disposition que des modes histologiques de réaction extrêmement limités et pour certains auteurs la spécificité histologique du granulome malin n'existerait pas.

La cellule de Sternberg notamment prendrait alors la signification d'un élément macrophage. Ainsi que l'écrivent MM. Chevallier et J. Bernard, « elle semble pouvoir être engendrée par tout élément histologique qui est directement excité par un processus irritatif assez faible ». Il s'agirait donc d'une simple figure d'irritation conjonctive. Les réticulo-endothélioses présenteraient de tels éléments géants, analogues à ceux du granulome malin, quelquefois fort nombreux comme dans les cas de Sachs et Wohlwill, de Schultz, Wermbter et Puhl, ainsi que dans l'observation de Schwirtschewskaja où l'on put en compter cinquante-quatre dans un même champ microscopique. D'aucuns se sont même basés sur cette abondance de grandes cellules, pour considérer certaines réticuloses comme des granulomatoses atypiques.

En réalité, de telles opinions nous paraissent discutables.

Les cellules de Sternberg nous ont toujours paru être des éléments inactifs, plutôt enclins à se laisser phagocyter. De profondes différences morphologiques les séparent des plasmodes multinucléées que l'on rencontre dans les processus irritatifs chroniques et les réactions anti-xéniques. Les cellules géantes des réticulo-endothélioses ne sauraient être assimilées aux éléments de Sternberg: leur noyau, plus petit, est moins découpé; pauvre en chromatine, il est d'aspect clair et ne s'impose pas à l'œil, ainsi que les cellules de Sternberg avec leur hyperchromaticité nucléaire. Leur protoplasma, éosinophile, est doué d'actives propriétés phagocytaires et péxi-ques; il contient fréquemment des enclaves graisseuses et ferriques. Au contraire, le chondriome très riche, la

centrosphère acidophile du protoplasma affirment la personnalité de la cellule de Sternberg qui par ses caractères structuraux, ne saurait être assimilée à un macrophage.

Nous pensons d'autre part, que la granulomatose maligne possède des caractères anatomo-cliniques assez précis pour être considérée comme une entité morbide définie. Si la notion de son agent pathogène fait encore défaut, rien jusqu'à présent ne permet d'affirmer que ses lésions puissent être réalisées par des causes différentes. A condition de se montrer exigeant dans l'appréciation des coupes et de ne pas rapporter à la granulomatose maligne des lésions d'interprétation difficile que l'on ne sait comment classer, nous regardons la formule histologique du granulome malin comme suffisamment caractéristique en elle-même. Nous la dirions même volontiers spécifique, si nous ne savions quelles réserves doit toujours comporter ce mot en pathologie humaine.

V. — Conclusions.

L'étude très générale que nous venons de faire nous a montré les inconnues qui règnent encore sur certaines inflammations chroniques des tissus mésenchymateux et toute la complexité des réactions pathologiques du système réticulo-endothélial.

Parmi elles, la granulomatose maligne s'est lentement et progressivement dégagée du « chaos des pseudo-leucémies » (Sternberg), elle apparaît aujourd'hui avec des stigmates anatomo-cliniques qui lui appartiennent en propre et en font une maladie autonome.

A côté de la maladie de Sternberg, il est encore toute une classe d'affections inconnues, de nature vraisemblablement inflammatoire, qui, frappant avec élection le système réticulo-endothélial, ont été groupées et rapportées à tort à la granulomatose maligne sous le nom de granulomatoses atypiques.

Parmi celles-ci, il existe certains syndromes qui, malgré une allure clinique très disparate, possèdent une formule histologique sensiblement identique et ont pu, de ce fait, être récemment réunis sous le nom de réticulo-endothélioses. Ils restent, malgré tout, assez éloignés de la granulomatose maligne.

De plus, l'étude des granulomatoses atypiques nous laisse à peine entrevoir d'autres processus anatomiques, encore totalement ignorés, dont la formule histologique, complexe et polymorphe, rappellerait plus ou moins les tissus de granulation et d'inflammation chronique, mais ne posséderait pas le haut degré des différenciations cellulaires du granulome malin. L'avenir nous réserve des études plus complètes, des cas plus nombreux, des observations mieux suivies qui sont nécessaires pour élucider la nature et les caractères de ces « granulomatoses inconnues », le plus souvent localisées à l'intestin, mais parfois généralisées, dont nous soupçonnons seulement l'existence en marge de la granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg.

Mieux vaut, en l'état actuel de nos connaissances, séparer nettement ces cas de la granulomatose maligne et leur consacrer le nom provisoire de « granulomatoses de nature inconnue » que de les rapporter à la ma-

ladié de Sternberg, sous le nom de formes atypiques de cette affection.

En tous cas, la phrase suivante de Sternberg résume bien cette longue discussion : l'idée que « l'agent encore inconnu de la lymphogranulomatose, dit-il, puisse provoquer dans l'appareil lymphatique diverses altérations, tantôt de lymphogranulomatose typique, tantôt de lymphogranulomatose atypique, est tout aussi hypothétique et invraisemblable que la conception opposée de Brandt qui considère que la lymphogranulomatose n'est pas une entité pathologique, mais seulement le signe d'une altération grave et particulière des réticulo-endothéliums, produite par des causes très différentes ».

TROISIÈME CHAPITRE

Granulomatose maligne et réactions hématopoïétiques du système réticulo-endothélial.

A l'état pathologique, le système réticulo-endothélial de l'organisme adulte est apte à recouvrer les capacités sanguiformatives du mésenchyme embryonnaire.

Si des foyers discrets de globules rouges nucléés et de myélocytes peuvent apparaître, comme nous l'avons vu, dans les réticulosarcomes, la même différenciation devient exclusive dans certaines formes plus évoluées de ces néoplasmes tels que les myélosarcomes.

Nous avons également parlé de la réaction myéloïde tissulaire ou sanguine de certains états de réticulo-endothéliose.

Le même processus existe aussi, croyons-nous, dans le granulome malin. De ce fait, la maladie de Sternberg

affecte, avec les leucémies, des rapports éloignés, mais certains, que nous envisagerons successivement pour les lymphadénoses et les myéloses.

I. — Granulomatose maligne et lymphadénoses.

La maladie de Sternberg possède quelques traits communs avec les lymphadénoses dans leurs variétés leucémiques ou aleucémiques, du point de vue hématologique ou histologique et aussi du fait d'une association possible des deux processus.

*
* *

De nombreux auteurs admettent que les lésions du granulome malin traverseraient, à leur début, une phase d'hyperplasie lymphoïde pure. Ziegler pense que ce stade pourrait persister de façon durable, sinon définitive. Mais la majorité s'accorde à le considérer comme éphémère ; il se traduirait en tous cas par une formule hématologique à prédominance lymphocytaire. Cette lymphocytose initiale atteindrait rarement des taux élevés, elle céderait rapidement le pas à la polynucléose et l'éosinophilie qui, avec la lymphopénie et peut-être la monocytose, caractérisent la maladie de Sternberg à sa période d'état. Guggenheim, au contraire, néglige cette lymphocytose tissulaire qui, pour lui, ne serait jamais pure, l'hyperplasie réticulaire s'opposant à la néoproduction lymphoïde et les lymphocytes préexistants dis-

paraissant par transformation en éosinophiles et plasmazellen.

*
**

Il est exceptionnel de voir la formule sanguine du granulome malin tendre vers celle de la leucémie lymphoïde. Bunting et Yates rapportent cependant un cas de maladie de Sternberg, vérifiée à l'autopsie, où la formule normale de l'affection se transforma en un état leucémique avec leucocytose à 72.000 et 65 % de petits mononucléaires et revint plus tard au taux habituel. Les mêmes auteurs purent également, à la biopsie, rapporter au granulome malin, une observation dont la formule hématologique prit le type qualitatif d'une leucémie lymphoïde chronique, sans leucocytose. De pareils cas restent, malgré tout, exceptionnels.

*
**

Existe-t-il, enfin, des formes associées de granulome malin et de leucémie lymphoïde véritable ? Guggenheim, en 1913, répondait par la négative : « on ne connaît, dit-il, aucun exemple de granulomatose greffée sur une lymphadénose leucémique ou sub-leucémique dûment constatée ». En réalité, les observations récentes de Holler, de Mac-Mahon et Parker, semblent plaider contre cette opinion.

En 1931 : Holler publie l'observation d'un homme de 41 ans, qui fut suivi pendant quatre années. Au début, il y avait une hypertrophie importante et généralisée de tous les gan-

glions lymphatiques, une augmentation de volume moyenne du foie et de la rate. Le sang contenait 100.000 leucocytes, dont 80 % de lymphocytes.

Dans un second stade, la splénomégalie augmenta, les ganglions diminuèrent, mais durcirent. La formule sanguine devint progressivement celle d'une lymphadénose aleucémique (leucocytose à 7.100 puis 2.600 avec 30 % et 16,9 % de lymphocytes). La splénectomie pratiquée montra une rate de 2 kilogs 300. L'examen histologique y révéla des figures d'hyperplasie réticulaire de la pulpe rouge et un développement anormal et mal limité des follicules lymphoïdes de la pulpe blanche, avec présence de « cellules leucémiques » dans les sinus veineux.

Après l'intervention, il se développa progressivement un processus pulmonaire, avec ombres multiples en taches, à l'examen radiologique, sans spélonques — La fièvre était élevée. La leucocytose remonta à 30.000 et 49.200 avec 57 % de monocytes.

L'autopsie montra l'absence de ganglions superficiels. Il y avait d'énormes ganglions médiastinaux, des masses tumorales pleurales et pulmonaires. Histologiquement, les poumons et les ganglions médiastinaux montraient des lésions granulomateuses typiques (tissu de granulation, cellules de Sternberg, lymphocytes, zones riches en tissu conjonctif et zones plus fibreuses). Le foie montrait les capillaires et les espaces porte infiltrés de lymphocytes, avec quelques cellules de Küpfer bi-nucléées.

Cette observation semble assez démonstrative et l'auteur nie qu'il puisse s'agir d'une simple réaction lymphoïde au cours d'un granulome malin.

Le cas suivant reste, par contre, plus discutable :

En 1930 : Mac-Mahon et Parker relatent le cas d'un homme de 61 ans, qui se présenta d'abord avec un syndrome de leucémie aleucémique, puis fit un état leucémique vrai avec

59.000 leucocytes dans le sang, dont 92 % de lymphocytes. Une suppuration ganglionnaire fit tomber la leucocytose. L'autopsie, outre des formations tuberculeuses, montra dans la rate, des lésions de granulome malin et dans les ganglions, un mélange de plages rappelant la maladie de Sternberg et de zones d'hypertrophie lymphoïde pure.

Ce cas n'est pas très démonstratif et ne doit être adopté qu'avec certaines réserves.

Il paraît néanmoins vraisemblable qu'un état de lymphadénose leucémique, sinon une véritable leucémie, puisse s'associer au granulome malin, tout au moins au début de l'affection.

II. — Granulomatose maligne et myéloses.

Des relations certaines unissent la maladie de Sternberg aux processus myéloïdes en général. Ziegler envisageait déjà en 1911 la possibilité d'une association de granulome malin et de leucémie et Guggenheim en 1913 consacrait un chapitre de sa remarquable thèse, à l'étude des relations « de la lymphogranulomatose avec les autres affections systématisées de l'appareil hématopoïétique ».

En tous cas, la question n'a été qu'effleurée par les auteurs. Elle nous paraît être, au contraire, d'un intérêt toujours actuel, surtout depuis les recherches récentes de Ferrata, qui accorde la propriété sanguiformative au tissu réticulo-endothélial et remet ainsi en honneur les anciens travaux de Dominici sur l'hématopoïèse du tissu conjonctif.

Le problème des rapports du granulome malin avec les myéloses doit être révisé, depuis que M. le Professeur Favre a montré l'existence d'une réaction myéloïde locale dans les lésions de la granulomatose maligne.

Ce sera le premier point que nous aborderons. Puis, après avoir envisagé les cas d'association de granulome malin et de leucémie myéloïde, nous finirons par la description d'un type histologique particulier de myélose, à propos duquel peut être discutée l'existence de formes de passage avec la maladie de Sternberg.

A) LES RÉACTIONS MYÉLOÏDES DANS LE GRANULOME MALIN.

Les lésions de la granulomatose maligne s'accompagnent d'une réaction myéloïde locale, à laquelle les cellules de Sternberg peuvent être rattachées. Si ce processus reste discret et n'acquiert qu'exceptionnellement une traduction hématologique, il possède néanmoins une signification générale importante qui touche à la conception même et à l'histogénèse du granulome malin.

1) *La réaction myéloïde tissulaire du granulome malin.*

Dans le nodule granulomateux, la série sanguine adulte est largement représentée par les lymphocytes, les polynucléaires, les leucocytes éosinophiles et accessoirement les mastzellen ; il semble admis actuellement que ces éléments se forment in situ par une sorte de genèse autochtone.

M. le Professeur Favre, dans le rapport qu'il a présenté avec M. Croizat à la Société Anatomique, a montré

l'existence, dans le nodule granulomateux, de cellules jeunes de la lignée hématopoïétique, tels que myéloblastes, myélocytes, globules rouges nucléés qui seraient de formation locale et non d'importation médullaire. Il a insisté sur la valeur de cette reviviscence myéloïde tissulaire, qui serait la conséquence directe du virus du granulome et qui se distinguerait ainsi des « myélomes inflammatoires » auxquels Guggenheim accordait la signification d'un processus réactionnel secondaire.

Plusieurs auteurs, et en particulier Colrat, signalaient déjà des myélocytes éosinophiles dans les lésions de la maladie de Sternberg. Curtis et Doumer, en 1929, décrivent les hématies nucléées qu'ils auraient constatées dans certains nodules granulomateux de la rate. Carmona (cité par Introzzi) rapporte la présence de globules rouges à noyau, de myéloblastes et de promyélocytes, et Carballo, de myélocytes neutrophiles et de métamyélocytes, dans les foyers pathologiques.

Ces éléments jeunes de la série sanguine sont très difficiles à déceler sur coupes dans les lésions granulomateuses : il s'agit, en effet, d'une réaction le plus souvent partielle et discrète qui ne se manifeste qu'à l'état d'ébauches, assez analogues à celles observées dans les réticulosarcomes. En second lieu, la confluence et la densité des éléments cellulaires dans les plages du granulome, la riche architecture de celles-ci sont des obstacles à l'étude cytologique fine et minutieuse des cellules myéloïdes dont la détection exige un matériel de choix, opératoire surtout, fixé et coloré de façon parfaite.

Quoi qu'il en soit, dans certains ganglions granulomateux ou foyers viscéraux, nous avons eu la conviction la

plus nette de rencontrer de véritables îlots myéloïdes formés d'éléments jeunes des séries rouge et blanche. De telles réactions seraient peut-être plus faciles à identifier sur des frottis « par impression » faits au moyen de pièces de biopsie et dont l'usage serait à généraliser.

C'est dans le foie que l'étude de ce processus myéloïde nous a semblé le moins malaisée. Sur des fragments de cet organe, prélevés en parties saines et à grande distance des foyers granulomateux, il nous a été donné plusieurs fois d'apercevoir à un petit grossissement, des cellules de Sternberg qui paraissaient isolées dans les capillaires sanguins des zones intra-lobulaires et qui semblaient nées sur place, plutôt qu'amenées par un processus embolique. Elles refoulaient en effet autour d'elles, les travées de Remak et, à un plus fort grossissement, nous ne les avons jamais vues complètement solitaires : accompagnées de cellules de Küpfer tuméfiées, elles semblaient être le centre de petits granulomes en miniature, formés de rares polynucléaires mais surtout d'une épaisse couronne d'éléments mononucléés à noyaux sombres, qui, par leur protoplasma basophile nous ont souvent donné l'impression d'éléments myéloïdes. Par endroits, ces cellules mononucléées existaient seules sous forme de nodules miliaires intertrabéculaires, qui, par leur groupement et leur disposition, évoquaient, de façon frappante, l'aspect du foie hématopoïétique.

A ces réactions sanguiformatives tissulaires de la granulomatose maligne, se rattache la question de la signification des cellules de Sternberg qu'avec M. le Prof. Favre nous considérons comme de nature mégacaryocytaire.

2) *La cellule de Sternberg est-elle un mégacaryocyte ?*

La similitude de ces deux éléments à noyau bourgeonnant est notée du seul point de vue morphologique par Hirschfeld, Sternberg, Fabian, Noegeli, Ménétrier, Sabrazès, Ziegler, Ferrata. D'ailleurs, n'est-il pas classique de dire que, dans les lésions granulomateuses de la moelle osseuse, les cellules de Sternberg n'ont pas de valeur diagnostique, en raison de leur ressemblance avec les mégacaryocytes locaux. Mais la plupart des auteurs se refusent à pousser plus loin l'analogie : pour Askanazy, les cellules bourgeonnantes du granulome et celles de Bizzozero possèdent le même aspect extérieur mais « n'ont rien de commun, ni dans leur origine, ni dans leur structure intime » et, pour Luigi da Villa, aucune affinité même de morphologie n'existerait entre eux.

Freifeld soutient au contraire une plus grande ressemblance et les assimile l'un à l'autre. Symmers, Medlar regardent la cellule de Sternberg comme un vrai mégacaryocyte émigré de la moelle osseuse.

M. le Prof. Favre s'est déclaré partisan de l'identité de nature de ces deux éléments. La cellule de Sternberg aurait la signification d'un véritable mégacaryocyte, qui naîtrait sur place dans chaque nodule pathologique et qui, de ce fait, appartiendrait à la réaction myéloïde du granulome malin. Plusieurs *arguments* peuvent être apportés en faveur de cette manière de voir.

S'il est vrai que les hémato blasts naissent des mégacaryocytes, la fréquence de l'hyperplaquettose dans la granulomatose maligne pourrait-elle militer en faveur

de la nature mégacaryocytaire de la cellule de Sternberg ? Firket déclare que, pour admettre cet argument, il faudrait déceler à l'intérieur des éléments de Sternberg « cette accumulation de fines granulations azurophiles, si nettes dans les mégacaryocytes de la moelle osseuse » et il n'a pas encore été publié, à notre connaissance, de constatation de ce genre. D'ailleurs ne serait-il pas logique de penser que la cellule de Sternberg n'est pas assimilable, à cause de son nucléole, au mégacaryocyte adulte qui en est dépourvu et se rapproche davantage du mégacaryoblaste, cellule nucléolée et incomplètement différenciée, qui serait, à ce stade, incapable de fournir des corps plaquettoïdes (Jolly) ? Le granulome malin, si varié dans le mode d'action de son virus pathogène, se montrerait capable d'entraîner de tels arrêts dans l'évolution des cellules de souche mégacaryocytaire qu'il empêcherait d'atteindre le stade adulte. D'autre part, au cours d'une leucémie myéloïde et de deux myéloses aleucémiques particulières dont nous rapporterons plus loin les observations, nous avons pu constater dans différents organes, la présence de très nombreux éléments à noyaux bourgeonnants qui, à l'état isolé n'auraient pu être différenciés des cellules de Sternberg du granulome malin et que les éléments myéloïdes associés permettaient seuls d'étiqueter mégacaryocytes. Barth, Körner, Downey, Palmer et Powell, Gaudier et Houcké, au cours de différents processus de myélose, ont observé ces mêmes éléments mégacaryocytaires, auxquels ils refusent l'origine médullaire, mais qu'ils considèrent comme nés localement des réticulo-endothéliums du foie, de la rate et des ganglions. Cette

genèse autochtone trouverait d'ailleurs sa confirmation dans les recherches expérimentales de Firket, Souza-Campos et Fabris sur les réactions myéloïdes provoquées chez l'animal, dans l'intoxication par la saponine. Ce processus de néoformation locale, valable pour les mégacaryocytes, est actuellement admis pour des éléments en tout semblables : les cellules de Sternberg.

Il est en outre curieux de noter, avec MM. Favre et Croizat, que l'on a pu suivre la filiation de tous les composants du granulome malin. Seule, la cellule de Sternberg resterait inexpiquée. L'interprétation que nous soutenons, a le mérite de situer cet élément dans le cadre même de la granulomatose maligne, et non en dehors d'elle parmi les cellules que l'on dit atypiques, macrophages, néoplasiques.

Certaines *objections* ont été faites à la théorie de la nature mégacaryocytaire de la cellule de Sternberg.

Après de nombreuses recherches, Firket est arrivé à refuser le pouvoir phagocytaire au mégacaryocytes, qu'il serait donc impossible d'assimiler aux cellules de Sternberg, tant que l'on reconnaîtrait à celles-ci la propriété macrophage. MM. Favre et Croizat ont fait justice de cette dernière théorie et ont montré que les éléments bourgeonnants du granulome malin, loin d'être des éléments actifs, avaient la signification de cellules vouées à la dégénérescence et plutôt destinées à se laisser phagocyter.

D'un autre côté, Firket remarque qu'aux stades initiaux du granulome, les cellules de Sternberg sont fré-

quement situées au sein de nappes lymphoïdes uniformes, mais qu'elles ne sont jamais accompagnées des éléments myéloïdes qu'il est absolument constant d'apercevoir autour des mégacaryocytes néoformés dans l'intoxication par la saponine. Nous ne saurions voir là, en réalité, un argument contre l'assimilation des cellules géantes de Sternberg à celles de Bizzozero : il est difficile de conclure de l'expérimentation chez l'animal à ce qui se passe chez l'homme, au cours d'une maladie aussi complexe que la granulomatose maligne. Pourquoi refuserait-on, au virus du granulome, le droit de posséder une affinité élective pour la lignée mégacaryocytaire et la possibilité de réaliser, dans ses néoformations myéloïdes, une systématisation qui aboutirait fréquemment à la production de seules cellules de Sternberg ? Le tissu conjonctif, dans ses manifestations pathologiques, nous offre maints exemples d'une pareille spécialisation et personne n'est surpris, par exemple, de la prédominance des cellules acidophiles et plasmatiques, dans certains granulomes inflammatoires à éosinophiles ou à plasmazellen.

*
**

Aucun de ces arguments ne possède certes, en lui-même, une valeur absolue. Mais par leur réunion, ils suffisent, croyons-nous, à emporter la conviction et à faire admettre la nature mégacaryoblastique de la cellule de Sternberg qui cesse ainsi d'être un élément mystérieux et discuté, pour prendre la place qui lui revient parmi les composants normaux du granulome.

3) *Les réactions myéloïdes sanguines dans la maladie de Sternberg.*

Il est paradoxal de voir les néoformations cellulaires, pourtant si riches, du tissu granulomateux ne pas se refléter davantage dans la formule hématologique habituelle de l'affection. Ainsi en est-il de la réaction myéloïde qui n'a, le plus souvent, pas de traduction clinique. La myélocytose sanguine est donc rare dans la granulomatose maligne, mais son existence ressort de plusieurs observations :

Aubertin déclare que la myélocytose sanguine existe dans 13 % des cas. Elle serait même plus fréquente, à des taux passagers de 1 à 2 %, si on la recherchait systématiquement (Fiessinger, Foulon).

La réaction myélocytaire du sang atteignait 20 % dans le cas de Mothes, 17 % dans celui de Richon, Florentin et Girard, 8 à 14 % dans celui de Loygue et Clarion. Le malade d'Achard, Bariéty et Desbucquois présente un pourcentage de 3 à 10 % de myélocytes neutrophiles. Dalla-Volta et Patrizzi citent le chiffre de 8 à 11 % ; Ducamp, Jamboñ et Guibert trouvent 7 % de myélocytes éosinophiles. Parkes Weber cite le taux de 7,5 et Guggenheim de 6 à 7 % de myélocytes neutrophiles.

La présence de cellules de Sternberg dans le sang a été signalée par Bunting et Yates, Minot, Di Guglielmo, au cours de granulomatoses malignes.

Est-il possible, enfin, de rapporter à un processus myéloïde, l'augmentation des réticulocytes que MM. Fiessinger et Laur ont récemment décrite dans la maladie de Sternberg ?

4) *Signification des réactions myéloïdes du granulome malin.*

Pour les uns, il s'agirait d'une simple réaction secondaire, non spécifique. Selon Guggenheim, les « myélomes inflammatoires » de la maladie de Sternberg seraient du même ordre que les transformations myéloïdes observées dans la rate et les ganglions, au cours des infections, des anémies ou de certains cancers. L'abondance des destructions cellulaires dans le granulome, l'envahissement par celui-ci des organes sanguiformateurs et surtout de la moelle osseuse ne pourraient-ils pas expliquer, ainsi que le font remarquer Firket et Ziegler, l'existence d'un processus myéloïde vicariant dans les portions respectées du tissu hématopoïétique normal ?

Avec M. le Prof. Favre, nous pensons au contraire que cette métaplasie myéloïde est directement produite par le virus du granulome malin, dont on connaît l'action si profondément stimulatrice sur le mésenchyme. Ce virus y déclancherait, par son action spécifique, au même titre que les réactions lymphoplasmatique, fibreuse et granulocytaire, une production discrète d'hématies nucléées, de myélocytes et une néoformation prédominante de mégacaryoblastes. De ce fait, la conception de l'affection se trouve élargie et la maladie de Sternberg s'apparente aux états de leucémie myéloïde, avec lesquels elle semble pouvoir s'associer, ainsi que nous allons le voir.

B) L'ASSOCIATION DU GRANULOME MALIN
ET DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE.

Il paraît possible que la granulomatose maligne se complique de leucémie myéloïde ou surtout se développe sur le terrain d'une myélomatose leucémique.

*
**

La première éventualité semblerait ressortir des observations publiées par Fabian et par Glanzmann.

Fabian cite le cas d'un homme se présentant avec une forte température et de volumineuses adénopathies superficielles généralisées, qui, plus tard, suppurèrent au cou. L'examen du sang, pratiqué sur le cadavre par Nægeli, donna 22.300 leucocytes, avec 8 % d'éosinophiles, 16 % de myélocytes neutrophiles, 7 % de myélocytes éosinophiles et 14 métamyélocytes.

L'autopsie montra des adénopathies généralisées, une rate porphyre, un foie nodulaire, des nodules osseux et périostés, une infiltration verte, d'allure chloromateuse, de la dure-mère et des os du crâne.

Histologiquement, il s'agissait bien d'une granulomatose maligne, car tous les foyers présentaient des éosinophiles, des cellules géantes, des plasmazellen, des zones de tissu conjonctif hyalin ou de sclérose dense avec nécroses centrales, des colonnes de cellules cubiques, d'allure épithéliale (?) nées, pour Fabian, de la prolifération des endothéliums sanguins et lymphatiques.

En réalité, cette observation est discutable : l'existence de la leucémie myéloïde repose sur la présence d'une rate myé-

loïde et de myélocytes éosinophiles dans les nodules granulomateux. L'examen de sang ne fut pratiqué que sur le cadavre et l'existence d'une suppuration ganglionnaire à pneumocoques rend difficile l'interprétation de la leucocytose.

Les plus expresses réserves doivent donc entourer ce cas. Il en est de même, d'ailleurs, de celui de Glanzmann.

Il s'agissait d'un enfant porteur de ganglions cervicaux avec fièvre et rate percutable. Leucocytose sanguine à 12.000 avec polynucléose neutrophile. On fit le diagnostic de granulome malin, mais la biopsie ganglionnaire conduisit au diagnostic microscopique d'endothéliome. Puis survint une formule sanguine, de type myéloïde (183.000 leucocytes, avec 2 % de myélocytes, 2 à 8 % de métamyélocytes, 33 % d'éosinophiles).

L'autopsie montra des ganglions cervicaux volumineux, un foie nodulaire, des métastases vertébrales. L'aspect était celui d'un granulome malin.

L'examen histologique est plutôt en faveur d'une réticulo-endothéliose et permet d'éliminer le granulome malin. En effet, comme le remarque l'auteur lui-même, « il manquait l'image polymorphe du granulome ».

Ces deux observations ne peuvent donc pas être retenues de façon certaine, comme exemples de granulome malin compliqué de leucémie myéloïde.

*
**

D'autres auteurs ont signalé au contraire l'apparition d'une granulomatose maligne sur le terrain d'une myélomatose leucémique.

L'observation de Dietrich est particulièrement instructive. Elle concerne une femme de 28 ans, qui se présentait avec

une très grosse rate et 128.000 leucocytes dont 1/3 de myélocytes, dans le sang. La radiothérapie fit tomber la leucocytose à 17.300 avec polynucléose et quelques rares myélocytes. La malade semblait guérie, quand trois mois après, s'installa un état lymphadénique avec gros foie et grosse rate, fièvre élevée et frissons.

L'autopsie montra un foie et des poumons nodulaires, une rate porphyre, des ganglions médiastinaux.

L'examen histologique est celui d'une granulomatose maligne (fibroblastes, mononucléaires, polynucléaires, mastzellen, éosinophiles, cellules de Sternberg, nécroses fibrinoïdes et « tissu en ruines »). De plus, des bacilles acido-résistants, colorés par le Ziehl, auraient été constatés dans tous les foyers.

Intéressante est aussi l'observation de Catsaras concernant un cas de myélose aleucémique associée à la granulomatose maligne :

Ce cas a été commenté par Lubarsch dans son travail sur les lymphogranulomatoses atypiques.

Cliniquement, l'allure était celle d'une septicémie fébrile avec purpura, énorme rate sans adénopathies, leucopénie à 5.400 avec lymphocytose, sans myélocytes. Peu avant la mort, apparurent dans le sang quelques formes jeunes (1,5 %).

L'autopsie montra une splénomégalie de 3 kilogs avec infarctus nécrotiques, un foie de 2 kgs 500, des ganglions péri-pancréatiques et rétro-péritonéaux.

L'examen histologique révéla dans la rate et les ganglions des lésions de granulome malin (polymorphisme, cellules de Sternberg, fibrose). La moëlle osseuse et le foie, respectés par le granulome, étaient le siège d'une transformation myéloïde totale ; dans le foie, les capillaires de presque tous les lobules étaient remplis de myélocytes, de polynucléaires, de cellules mononucléées à réaction des oxydases positive et d'érythroblastes. Il y avait, en outre, une infiltration lympho-

cytaire pure, nodulaire ou diffuse, du pancréas, de la moëlle osseuse et des espaces porte du foie.

De toutes ces observations et spécialement de celles de Diétrich et de Catsaras, il résulte que la coexistence du granulome malin et d'un état de leucémie myéloïde ou de myélose aleucémique est possible et doit être retenue. Ces formes associées sont du plus haut intérêt ; car, à propos d'un type histologique particulier de myélose que nous allons décrire, elles permettent de discuter l'existence de formes de transition entre la maladie de Sternberg et la leucémie myéloïde.

C) GRANULOME MALIN ET RÉTICULO-MYÉLOSES ALEUCÉMIQUES MÉGACARYOCYTAIRES.

LA QUESTION DES FORMES MYÉLOÏDES DE LA GRANULOMATOSE MALIGNE.

A l'inverse de ce qui se passe d'ordinaire dans les leucémies myéloïdes où la série mégacaryocytaire n'est presque pas représentée, le granulome malin exerce, vis à vis de cette lignée, une véritable affinité néoformative et dans les désordres qu'il provoque, les cellules de Sternberg, dont nous avons vu la nature mégacaryoblastique, l'emportent de loin sur les séries jeunes, rouge et blanche.

La réaction myéloïde de la granulomatose maligne est donc d'un modèle très spécial. Elle peut rendre ainsi le diagnostic de la maladie particulièrement difficile avec certaines variétés histologiques de myélose, dont

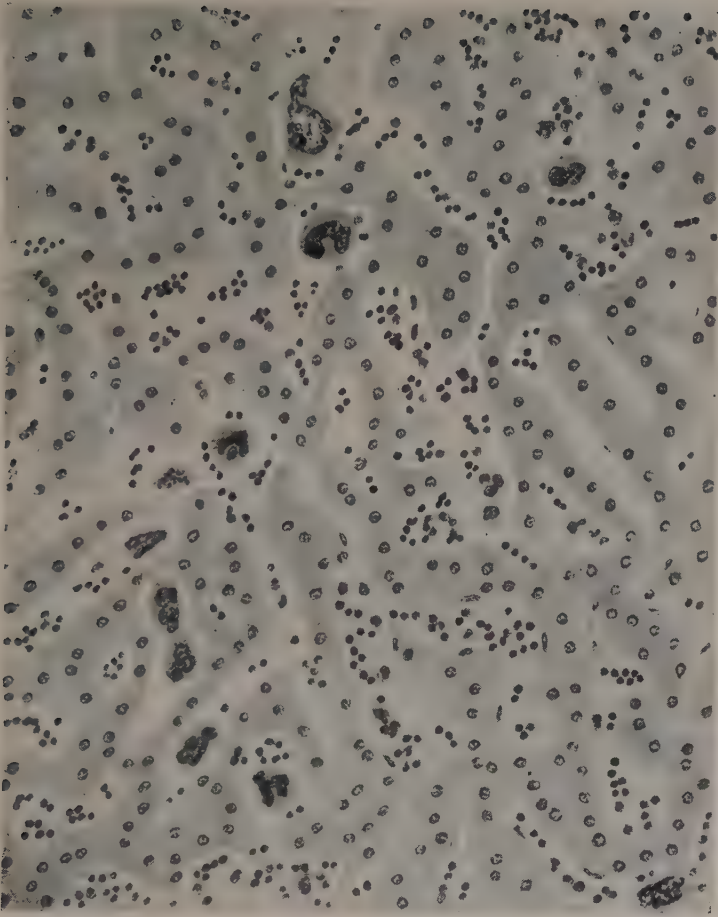


FIGURE 1. — *Foie de myélose aleucémique mégacaryocytaire.*
(moyen grossissement)

On remarquera l'infiltration diffuse « leucémique » inter-trabéculaire et surtout le nombre des grandes cellules à noyau bourgeonnant, de signification mégacaryocytaire, évoquant les cellules de Sternberg du granulome malin.

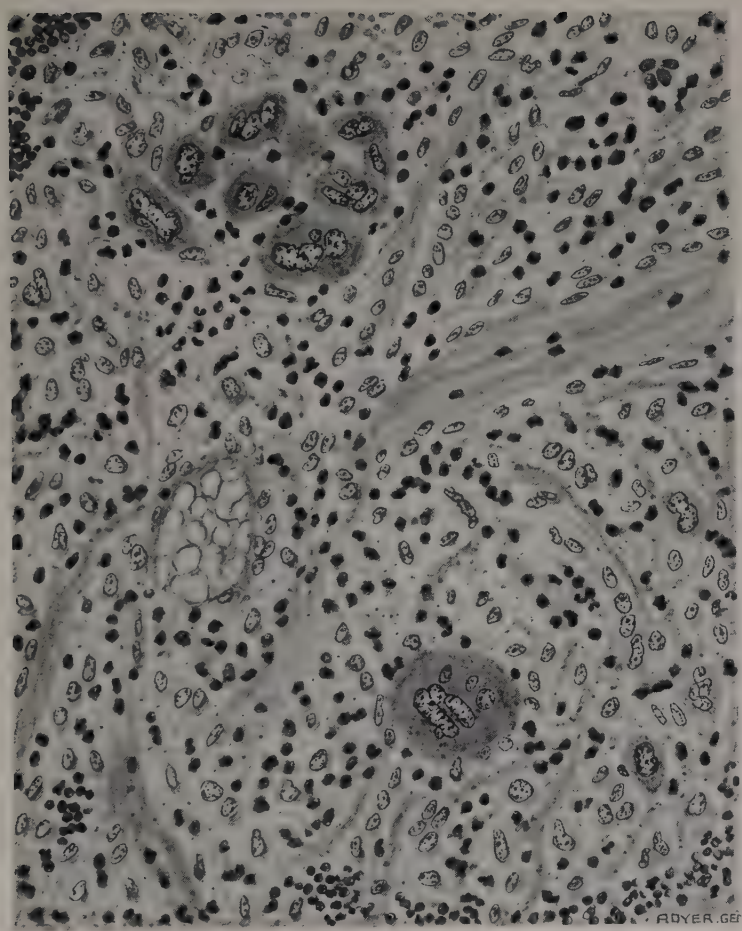


FIGURE 2. — *Rate de myélose aleucémique mégacaryocytaire.*
(fort grossissement)

On remarquera les grandes cellules mégacaryocytaires, l'infiltration leucémique, les polynucléaires et les noyaux clairs des cellules réticulo-endothéliales tuméfiées.

M. le Prof. Favre a pu recueillir deux observations, et que nous allons brièvement décrire (1)

Cliniquement, il s'agissait, dans les deux cas, d'un syndrome pur d'hyperplasie hépato-splénique, à prédominance liénale, sans adénie. Dans l'une des deux observations, il existait une anémie oscillant entre 3.500.000 et 2.000.000 de globules rouges ; la leucocytose se tenait entre 7.200 et 8.400, avec une légère polynucléose à 70 %, sans myélocytose sanguine. On rencontrait bien dans le sang quelques hématies nucléées, mais dont le nombre était loin d'atteindre le taux élevé caractéristique de l'anémie pseudo-leucémique de Weil et Clerc. L'autre observation présentait une formule hémato-logique normale, à part une légère polynucléose ; mais à la période terminale, apparut une anémie marquée, accompagnée d'une leucocytose à 20.000 et d'une réaction myélocytaire nette du sang.

A l'examen histologique, on observa des lésions identiques dans le foie et la rate des deux malades : les altérations prédominaient dans la rate où les formes jeunes des séries rouge et blanche étaient rencontrées. Ce qui frappait avant tout, c'était la particulière abondance de grands éléments à noyaux bourgeonnants, identifiables à des mégacaryocytes. Bien que leurs noyaux fussent moins souvent nucléolés, ils pouvaient être assimilés à des cellules de Sternberg. L'existence d'une légère sclérose et d'une certaine polynucléose tissulaire accompagnée, dans un cas, de nombreux leucocytes éosinophiles, les figures de tuméfaction des réticulo-endothéliums, tout contribuait à donner à ces lésions un aspect qui, à première vue, se rapprochait de celui du granulome malin.

(1) Nous remercions ici, M. le Professeur Langeron, (de Lille), de l'obligeance avec laquelle il nous a fait parvenir les documents anatomo-cliniques concernant une de ces observations et avec laquelle il nous a autorisé à les publier.

Le foie avait un aspect « leucémique » ; il y avait une infiltration myéloïde inter-trabéculaire et des figures de prolifération des cellules de Küpfer. Les grandes cellules à noyau bourgeonnant s'y rencontraient en grand nombre. Mais jamais on n'observa les formations nodulaires de la granulomatosose maligne.

Les mêmes modifications s'observaient dans un ganglion du pédicule hépatique, d'apparence normale et non hypertrophié, qui fut prélevé à l'autopsie de l'un des cas. On y apercevait, en outre, des foyers caséux avec cellules épithélioïdes et cellules de Langhans, qui soulevaient le problème de l'étiologie bacillaire possible d'un tel syndrome.

Très spécial nous apparaît donc, dans sa physionomie anatomo-clinique, ce syndrome hépato-splénique avec réticulo-myélose aleucémique mégacaryocytaire. Nous le retenons ici, non pas tant à cause de sa signification, que pour ses rapports éventuels avec la maladie de Sternberg.

Certains de ses détails histologiques rappelaient étrangement les lésions de la granulomatosose maligne : la polynucléose et l'éosinophilie tissulaire, les figures de réticulo-endothéliose pouvaient difficilement donner le change. Mais la présence en très grand nombre, d'éléments à noyaux bourgeonnants restait au premier abord très troublante, ainsi que l'on peut s'en rendre compte sur les deux gravures annexées à ce travail. Nous n'insisterons pas davantage sur de tels faits qui nous ont déjà retenus dans la discussion de la nature mégacaryocytaire de la cellule de Sternberg.

De plus, l'existence de cette variété particulière montre la réelle diversité histologique des processus myéloïdes réputés les plus connus et les plus typiques, où,

à l'encontre de ce qu'il est habituel d'observer, la production des mégacaryocytes peut égaler en intensité la réaction érythroblastique et myélocytaire. Pourquoi ne pas admettre la possibilité d'un degré de plus dans l'évolution d'une telle différenciation mégacaryocytaire qui, d'importante, pourrait devenir prédominante, comme cela semble se passer dans la maladie de Sternberg ?

Dans cette affection, la genèse autochtone d'hématies nucléées et de myélocytes reste-t-elle toujours discrète ? Ne pourrait-elle pas au contraire, dans certains cas exceptionnels, acquérir un très haut développement et aboutir à des granulomatoses malignes polarisées dans le sens myéloïde, non encore décrites jusqu'à présent ? Tous les intermédiaires pourraient d'ailleurs exister entre ces deux extrêmes, la métaplasie myéloïde étant plus ou moins poussée suivant les cas ou les moments de l'évolution et atteignant des degrés variables par rapport à l'intensité de la réaction mégacaryoblastique. Il ne serait pas très invraisemblable qu'une telle éventualité puisse se réaliser : car le granulome malin se révèle coutumier de pareilles déviations ; on connaît les cas où tous ses foyers pathologiques sont le siège d'une infiltration éosinophilique massive, quoique non exclusive. Nous avons parlé de ses formes à prédominance lymphocytaire et de celles qui s'associent aux états de lymphadénose. Pourquoi n'existerait-il pas, de même, des formes à prédominance myéloïde de la maladie de Sternberg ?

Pourrait-on interpréter comme telles, les observations rapportées plus haut d'association de granulome malin et de leucémie myéloïde. Nous ne nous refuserions pas

absolument à le croire, car elles ont trait à des états myéloïdes surajoutés plus qu'à de véritables leucémies myéloïdes, au sens habituel du mot. Catsaras admet d'ailleurs, à propos de son cas, qu'il s'agissait d'une forme « atypique de lymphogranulomatose », d'une « forme mixte d'hémoblastose » où le même agent pathogène, sévissant sur les tissus hématopoïétiques, aurait simultanément produit des lésions de myélose, de lymphadénose et de granulomatose maligne.

Quelle est enfin la signification de ces myéloses mégacaryocytaires que nous avons décrites ? Doit-on les envisager comme des états spéciaux de leucémie myéloïde ? C'est possible. Pourrait-on, au contraire, à leur propos et du seul point de vue histologique, discuter une forme associée de leucémie myéloïde et de granulomatose maligne ou envisager la possibilité d'une forme myéloïde de la maladie de Sternberg ? C'est peu probable, mais la question méritait d'être posée.

D) CONCLUSIONS.

De cette longue étude, un certain nombre de faits méritent d'être retenus.

Nous croyons la métaplasie myéloïde, discrète, difficile à mettre en évidence, mais fréquente dans le granulome malin. Si elle ne permet nullement l'assimilation de cette affection à la classe des leucémies, elle indique la parenté de ces groupes morbides (1). Elle montre le

(1) En 1914, MM. Péhu et Chalié rapportent une observation de leucémie aiguë infantile dont la formule hématologi-

virus de la maladie de Sternberg faisant réapparaître le pouvoir sanguiformateur du mésenchyme et complétant ainsi sa puissance d'action, déjà fort étendue.

Cette réaction myéloïde affecte un type particulier où les cellules jeunes des séries rouge et blanche sont presque étouffées par les cellules de Sternberg, que nous considérons comme des éléments, déviés et arrêtés dans leur course, de la lignée mégacaryocytaire.

Ce processus spécial se rapproche de celui des « réticulo-myéloses mégacaryocytaires » dont l'existence, jointe aux observations publiées d'association de granulome malin et de leucémie myéloïde, laisse entrevoir l'existence possible de granulomatoses malignes plus ou moins différenciées dans le sens myéloïde.

que s'accompagnait de myélocytose neutrophile à 13,5 % et d'éosinophilie à 25 %. Se basant sur ces constatations, les auteurs concluent à l'existence de formes de passage entre la leucémie vraie et la maladie de Hodgkin (*Arch. Méd. des Enfants*, 1914, tome XVII, p. 254).

QUATRIÈME CHAPITRE

Conclusions.

Ainsi que nous venons de le voir, les processus élémentaires de réaction histologique dont dispose le système réticulo-endothélial ne sont pas en nombre très grand et se retrouvent dans toutes ses manifestations pathologiques. Mais leurs groupements et modes d'association, la prédominance plus ou moins exclusive de certains d'entre eux et le degré variable de leurs différenciations entraînent des types lésionnels suffisamment tranchés et reconnaissables, qui consacrent assez l'autonomie des différents processus, néoplasiques, inflammatoires et sanguiformateurs de l'appareil réticulo-endothélial.

La granulomatose maligne ne saurait être assimilée aux tumeurs de ce système. Si, par sa nature inflammatoire, elle se rapproche davantage des réticulo-endothélioses infectieuses, elle rentre à coup sûr dans le groupe, si vaste et non encore totalement exploré, des granulomatoses, au milieu desquelles elle se détache net-

tement avec une personnalité anatomo-clinique reconnue. Parmi les nombreuses variétés histologiques que renferme ce groupe des granulomatoses et que réunit un certain polymorphisme lésionnel, la maladie de Paltauf-Sternberg est une de celles dont la formule histologique est le mieux précisée ; mais elle est incontestablement celle dont les altérations offrent le plus haut degré de différenciation cellulaire.

Elle affecte, en tous cas, des rapports certains avec les leucémies. Des réactions leucémiques, sinon des leucémies vraies, peuvent s'associer au granulome malin, témoignant ainsi des multiples polarités que peut acquérir le nodule granulomateux, production la plus richement évoluée du mésenchyme.

La granulomatose maligne possède donc la valeur d'une entité morbide définie. Comme telle, elle a ses frontières, dont la netteté nous paraît incompatible avec l'existence de formes dégradées, intermédiaires ou atypiques de l'affection, mais cadre au contraire fort bien avec la description de granulomatoses voisines, de nature et de signification encore inconnues dont nous pouvons, aujourd'hui, seulement soupçonner l'existence, mais que nous croyons devoir séparer nettement de la granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg.

Nous ne saurions donc retenir l'existence de formes histologiquement atypiques du granulome malin. Leur étude semble, au contraire, à notre avis, se réduire à celle des variations normales de la formule histologique de la maladie de Sternberg.

DEUXIÈME DIVISION

Les variations normales de la formule histologique du granulome malin.

La granulomatose maligne revêt, suivant le point considéré de ses lésions et le moment de son évolution, des aspects histologiques aussi nombreux que divers : ici elle ressemblera à une tumeur, à un sarcome ; plus loin, à une inflammation chronique, à un granulome ordinaire, à une réticulo-endothéliose. De là, sont nées bien des prétendues formes atypiques du granulome malin, qui ne sont en réalité que des aspects nuancés d'une même affection essentiellement polymorphe par nature.

La variété de ces masques histologiques est donc conditionnée par le stade évolutif de l'affection, l'association de certains processus infectieux et en particulier de la tuberculose, ainsi que par l'action modifica-

trice de la radiothérapie. Nous étudierons donc successivement, parmi « les formes histologiques normales » de la maladie de Sternberg, les types évolutifs, les cas associés à la tuberculose et aux infections aiguës, les formes modifiées par la thérapeutique.

PREMIER CHAPITRE

Les formes histologiques d'évolution.

Il semble que certains auteurs se soient complu à multiplier les formes histologiques du granulome malin et à les baptiser de noms différents, suivant leur principale caractéristique morphologique ou les lésions qu'elles simulaient. Cette sorte de « démembrement histologique » de la granulomatose maligne nous paraît légèrement artificielle : elle tient en effet à la différence des activités locales et des stades évolutifs du virus pathogène ; elle repose en outre sur une base essentiellement discutable : le grand nombre des composants du nodule granulomateux se prête en effet à de multiples possibilités d'association et de prédominance qui échappent à toute description raisonnée.

L'authenticité de tous les tableaux histologiques que l'on a individualisés, ne résiste d'ailleurs pas à la pra-

tique des biopsies multiples et des autopsies soigneuses. Tel ganglion se montrera parfaitement fibreux et caractéristique, alors que son voisin le plus immédiat présentera une formule difficile à reconnaître. Les prélèvements doivent donc être larges et effectués « en pleine tumeur ». Abricosoff, Priesel et Winkelbaum, Glanzmann, Dietrich, Sternberg, Benda, Micheli, et plus récemment Terplan et Mittelbach ont bien insisté sur la valeur diagnostique souvent insuffisante de la biopsie et sur la discordance de ses résultats avec ceux de l'autopsie : sur tel ganglion prélevé, on affirme le sarcome, le « lymphangioendothéliome » comme dans les cas de Hecker et Fischer, de Lubarsch, ou bien on conclut à une adénite infectieuse, et, plus tard, l'autopsie viendra montrer la granulomatose maligne.

En tous cas, il ne saurait être question d'employer le terme « atypique » pour désigner ces aspects partiels non caractéristiques. Terplan et Mittelbach n'acceptent pas la distinction entre formes histologiques typiques et atypiques : « il s'agit, disent-ils, d'une division artificielle. Ce ne sont que les phases diverses d'une même affection ».

Parmi toutes les figures histologiques qui ont été décrites dans le granulome malin, celles des stades initiaux de la maladie sont particulièrement intéressantes à connaître.

I. — Les tableaux histologiques initiaux du granulome malin.

La question est, ici, d'importance et d'un intérêt pratique journalier. Il est, en effet, souvent très difficile, même pour l'histologiste le plus compétent, d'affirmer la granulomatose maligne, à son stade initial, sur des pièces de biopsie ou d'opération.

Pour Clarke, Longcope, Kidd et Turnbull, Düring, Benda, Micheli, Askanazy, Sabrazès, Aubertin et Lévy, Foulon, il pourrait exister, au début, des aspects d'hyperplasie lymphoïde pure, rappelant l'image des ganglions leucéniques. En quelques points pourraient se voir des figures d'hyperplasie de la trame, formant le type réticulo-lymphocytaire de Ziegler. Quelquefois les plasmocytes dominant, réalisant la forme réticulo-plasmocytaire de Terplan et Mittelbach ou le plasmome de Maresch, ce dernier, on l'a vu, plus discutable.

D'autres fois, c'est la prolifération des stromas qui l'emporte, réalisant le type de l'hyperplasie réticulaire pure (Ziegler, MM. Favre et Croizat, Foulon). Ailleurs, c'est la forme « endothéliale » de Terplan, d'aspect « typhique », car elle ressemble aux altérations ganglionnaires de la diéthiéntérie ; Coronini, Sternberg ont insisté sur le « sinus catarrh » des voies caveuses sous-capsulaires des ganglions, et Lubarsch estime que cette hyperplasie endothéliale débiterait au point de pénétration du virus et constituerait ainsi la réaction initiale des organes lymphoïdes devant le granulome malin.

Mais, le plus souvent, ces hyperplasies lymphoplasmocytaire et réticulo-endothéliale ne sauraient rester pures : il se réalise des intrications et des aspects d'adénite subaiguë simple (Colrat), caractérisés par l'homogénéisation des ganglions avec disparition des centres clairs, réaction plasmatique, endothéliale et fibreuse légère, et éosinophilie discrète.

Tels sont les principaux aspects histologiques, dits « initiaux » de la granulomatosé maligne. Celle-ci est alors très malaisée à diagnostiquer ; car c'est à ce stade qu'elle se rapproche singulièrement des réticulo-sarcomes, des réticuloses et des endothélioses infectieuses. Mais, dans la maladie de Sternberg, les aspects de réticulo-endothéliose sont partiels et toujours localisés ; presque d'emblée ils se compliquent d'éléments leucocytaires néoformés et très rapidement, sous cette poussée combinée de néoproduction inflammatoire et d'hypertrophie histiocytaire, on assiste à un éclatement et à une dislocation du réseau de réticuline, précédant peut-être la précipitation locale du collagène. MM. Favre et Croizat ont insisté sur ces faits, qui témoignent des singulières propriétés hyperplasiques et néoproductives à la fois, du granulome malin. Les réticulo-endothélioses, au contraire, conserveraient leur trame intacte.

Le granulome malin, par toutes ces modifications successives, vient d'évoluer et de dépasser le stade jeune. Il entre alors dans la phase de nodule constitué. Ses aspects histologiques, quoique multiples, ne sauraient à ce moment prêter à confusion et ne méritent pas une longue description.

II. — Les aspects histologiques du nodule granulomateux à la période d'état.

A côté du type bigarré classique (Cornil et Rouslacroix), on a voulu retenir des formes cellulaires (Guggenheim) simulant le sarcome à petites cellules, des formes à prédominance de grandes cellules (Sternberg, Hirschfeld) revêtant un aspect tumoral ou cataloguées granulomes mégacaryocytaires (Beitzke).

A l'opposé, certains auteurs ont distingué des formes sans cellules de Sternberg (Grynfeldt, Aubertin), à prédominance de polynucléaires neutrophiles (Guggenheim), sans éosinophiles (Prieur, Hirschfeld), riches en éosinophiles (Sabrazès).

Les formes scléreuses sont retenues par Guggenheim, Denniel, Prieur, Cornil et Rouslacroix. Parmi leurs formes de fibrose chronique, Terplan et Mittelbach distinguent un type fibro-plasmocytaire.

Il serait facile, on le voit, d'allonger cette liste de formes histologiques. Il est cependant deux aspects qui sont intéressants à retenir dans leurs grandes lignes : le granulome malin s'avère en effet néoplasique ou inflammatoire. Néoplasique, il l'est par sa culture vivace d'histiocytes, et ses effractions vasculaires. Inflammatoire, enfin, il se montre, par l'abondance des polynucléaires et par la sclérose qui finira par l'emporter. Ces deux aspects expliquent les théories diverses qui ont pu se faire jour sur la nature du granulome malin. Entre ces deux tableaux, tous les intermédiaires peuvent se rencontrer.

Il ne semble pas y avoir de concordance entre le type histologique des lésions et l'évolution clinique : on a voulu considérer les réactions éosinophiliques généralisées et prédominantes, comme plus fréquentes dans les formes aiguës. Nous avons rencontré des cas qui contredisaient à cette règle. Les formes à évolution aiguë de la maladie de Paltauf-Sternberg ne possèdent pas un type histologique particulier et nous avons vu que les soi-disant granulomatoses atypiques à formule histologique « jeune » devaient rentrer dans la classe des réticulo-endothélioses. Au contraire, tel cas de granulome malin authentique, ayant évolué sous nos yeux en deux mois, présentait une formule inflammatoire particulièrement riche en tissu fibreux et tel autre cas, à marche lente, présentait un type pseudo-néoplasique spécialement exubérant.

Nous restons encore peu fixés sur les conditions qui favorisent l'allure néoplasique. Il semble par contre que le type inflammatoire relève d'influences surajoutées, qui modifient l'évolution normale et spontanée du granulome malin.

DEUXIÈME CHAPITRE

Les formes associées à la tuberculose et aux infections aiguës.

Le type histologique inflammatoire du granulome malin semble bien être, dans certaines circonstances, sous la dépendance d'un processus infectieux ou tuberculeux surajouté. On conçoit aisément qu'un germe quelconque, comme un agent microbien ou le bacille de Koch, capable de susciter les réactions de défense du système réticulo-endothélial, puisse dévier les proliférations morbides habituelles de ce tissu et modifier ainsi la formule histologique d'un granulome malin préexistant. La pathologie nous offre bien d'autres exemples de ces influences qu'exercent réciproquement l'un sur l'autre deux processus morbides ayant le même terrain d'action. Et l'on sait le rôle heureux que jouent les maladies infectieuses sur certains états cancéreux et leucémiques ou même sur la granulomatose maligne, ainsi que Tapie en a rapporté un exemple suggestif.

I. — Granulome malin et infections aiguës.

Le granulome malin peut être interrompu par une maladie infectieuse aiguë et l'autopsie montre alors des lésions souvent localisées et surprises à un stade relativement précoce (Harbitz, cas 21 de Terplan et Mittelbach).

Dans d'autres cas, c'est en pleine période d'état d'une granulomatose généralisée, qu'éclate une infection de durée assez longue pour pouvoir retentir sur les lésions antérieures. Que devient alors la formule histologique de la maladie de Sternberg ? Les observations publiées ne sont pas assez nombreuses et sont trop peu explicites sur ce point, pour que nous puissions tirer des conclusions certaines. Nous citerons seulement le cas observé par M. le Prof. Favre, concernant une granulomatose maligne terminée par un érysipèle. La formule histologique de toutes les lésions était parfaitement reconnaissable, mais affectait un type exclusivement inflammatoire, où les cellules de Sternberg ne dépassaient nulle part le type jeune, histiocyttaire. Il semble donc qu'une infection aiguë puisse retentir sur les lésions du granulome et en modifier le type, sans en altérer profondément la structure.

II. — L'association de la tuberculose au granulome malin.

Il n'est pas dans l'esprit de ce travail, d'envisager les rapports de ces deux affections, au point de vue étiologique et pathogénique. Notre seule intention est d'étudier les caractères anatomo-cliniques qui résultent de la combinaison des deux processus.

La fréquence de cette association est considérable. Sternberg, sur dix-huit cas de granulomatose, trouve huit fois des lésions viscérales tuberculeuses ; aussi soutient-il l'identité des deux maladies. Ziegler, tout en les estimant distinctes, admet que 25 % des malades atteints de granulomatose maligne meurent bacillaires. Terplan et Mittelbach, sur vingt-neuf cas, trouvent huit formes mixtes.

Dans ces dernières années, il a été publié toute une floraison d'observations de granulomatose maligne combinée à la tuberculose. Citons les cas lyonnais de MM. Dumas, Bernay et Boucomont, de MM. Cordier et Croizat. Dans leur rapport à la Société anatomique, MM. Favre et Croizat ont insisté sur ces faits qui, ainsi ne nous retiendront pas longtemps.

Quelles sont donc les modalités d'association de la maladie de Sternberg avec la tuberculose, aux points de vue anatomique, histologique et clinique ? Quelles influences ces deux affections exercent-elles l'une sur l'autre ? Tels sont les principaux points sur lesquels va porter notre étude.

A) ETUDE ANATOMIQUE.

Les lésions granulomateuses et tuberculeuses peuvent être isolées pour leur propre compte dans des organes différents ou associées dans un même viscère. Ce sont avant tout, les ganglions, puis l'appareil pleuro-pulmonaire qui présentent ces lésions mixtes. La rate, plus qu'il n'est dit classiquement, nous paraît être le siège d'élection des formations bacillaires : tel est le cas des observations de G. Marchal, Moussoir et Tchou ; Loygue et Clarion ; Boidin et Hamburger ; Codvelle ; Bezangon, Delarue et Fouquet ; Cordier et Croizat ; Grandclaude, Lamy et Olivier. De plus, dans un cas inédit qui paraissait indemne d'association tuberculeuse, nous avons vu l'organe splénique constituer l'unique repaire des bacilles de Koch. Nous croyons qu'il est nécessaire d'examiner systématiquement la rate pour déceler une bacillose associée.

B) ETUDE HISTOLOGIQUE.

Comme nous l'avons dit plus haut, il est presque normal que des agents pathogènes, tels que le virus tuberculeux et celui du granulome malin, qui atteignent tous deux avec prédilection le système réticulo-endothélial, puissent réagir l'un sur l'autre et modifier respectivement leurs lésions. La question se double en outre du fait de savoir si les manifestations tuberculeuses et granulomateuses possèdent, l'une par rapport à l'autre, une véritable spécificité histologique.

1) *L'association de la tuberculose et de la granulomatose maligne modifie respectivement les lésions de chacune d'elles.*

Dans certains cas, on trouve, à l'autopsie, des lésions tuberculeuses manifestement anciennes. Il y avait de la fibrose apicale dans les cas de G. Marchal, Moussour et Tchou, de Coyon et Mlle Brun, des cavernes dans celui de MM. Cordier et Croizat. Tout semble se passer comme si le terrain tuberculeux ancien favorisait, par un mécanisme inconnu, l'éclosion du granulome. En revanche de façon beaucoup plus fréquente, le granulome malin, par la faillite des défenses réticulo-endothéliales qu'il provoque, exalterait la virulence des foyers tuberculeux quiescents et du microbisme latent des ganglions ; il déclencherait alors l'essaimage de colonies tuberculeuses récentes, exsudatives ou granuliques.

Les lésions granulomateuses et tuberculeuses peuvent voisiner, tout en restant séparées, ou bien s'intriquer en combinaisons indissociables. Ce sont les ganglions, l'appareil pleuro-pulmonaire et la rate, organes particulièrement riches en tissu réticulo-endothélial, qui sont le siège de ces lésions mixtes. Dans le cas de MM. Cordier et Croizat, le granulome s'était développé sur le follicule de Malpighi et les foyers tuberculeux siègeaient dans la pulpe rouge.

C'est dans les nodules mixtes intriqués que peuvent le mieux s'étudier les modifications réciproques des deux ordres de lésions. MM. Favre et Croizat ont montré que l'association de la tuberculose communiquait, en quelque sorte, au granulome, un aspect inflammatoire où les cel-

lules de Sternberg étaient particulièrement rares et petites. C'est ce qui semble ressortir également du cas de MM. Marchal, Moussour et Tchou où dans un foyer mixte des ganglions mésentériques il existait, à la périphérie des plages tuberculeuses, un aspect spécial du granulome « avec des fibroblastes, de nombreux plasmocytes, quelques éosinophiles et quelques cellules de Sternberg ». Inversement, le granulome malin communiquerait aux nappes tuberculeuses, une allure moins extensive et il serait fréquent de rencontrer dans la sclérose du granulome, quelques cellules géantes isolées, sans caséum (MM. Cordier et Croizat). MM. Bezançon, Dury, Delarue et Fouquet, dans une observation récente, notent bien le caractère rudimentaire des follicules tuberculeux développés en plein tissu granulomateux. Ils signalent la rareté des cellules épithélioïdes et des éléments de Langhans, mais citent l'existence de plages caséuses et l'aspect pseudo-tumoral des cellules de Sternberg.

Il est donc difficile d'établir une règle fixe en ce qui concerne la structure des nodules intriqués, d'autant que les auteurs semblent peu s'occuper de ce point particulier. Quoi qu'il en soit, il semble que la tuberculose puisse imprimer aux lésions granulomateuses un aspect plus inflammatoire.

2) *La granulomatose maligne peut-elle réaliser, en dehors du bacille de Koch, les lésions de la tuberculose. Les aspects pseudo-tuberculeux du granulome malin.*

Certains auteurs soutiennent que des cellules géantes de Langhans et des nodules d'aspect tuberculeux peu-

vent se rencontrer dans le granulome malin pur, indépendamment de toute association bacillaire. C'est soulever la question de la spécificité histologique de la cellule de Langhans et des nodules épithélioïdes. M. le Professeur Favre s'est élevé, depuis longtemps, contre les doctrines exclusives concernant ces éléments, notamment pour ce qui a trait au diagnostic entre syphilis et tuberculose. En est-il de même dans le granulome malin?

Noegeli admettait, il y a de nombreuses années, que « le type de Langhans pouvait se rencontrer dans le granulome malin, sans que l'on puisse mettre en évidence le rôle de la tuberculose ». Brandt trouve dans un cas de granulomatose splénique, des cellules géantes identiques à celles de Langhans, douées de propriétés phagocytaires. Il ne les estime pas caractéristiques du granulome; ce seraient « des formes irritatives du réticulum ». Curtiss et Doumer auraient fait les mêmes constatations. Foulon reprend la question et croit que la cellule géante de Langhans peut se rencontrer dans des cas de granulome pur. Mais nous ne saurions suivre cet auteur, quand il décrit deux aspects de la cellule de Sternberg, le type mégacaryocytaire et le type « Langhansien ».

La granulomatose maligne peut-elle, en dehors de l'intervention du bacille de Koch, produire des follicules tuberculoïdes avec un centre caséeux et une réaction épithélioïde et giganto-cellulaire? Brandt signale la présence de « centres épithélioïdes », auteurs des nodules granulomateux des ganglions. Foulon et Lesbre ont trouvé, dans deux cas, une intrication ganglionnaire de lésions « pseudo-tuberculeuses » et granulomateuses.

Se basant sur la recherche négative du bacille de Koch dans les coupes et sur les résultats nuls de l'inoculation au cobaye, ils critiquent la spécificité histologique de ces follicules « tuberculoïdes » et croient à leur production possible par le granulome malin. Dupont arrive aux mêmes conclusions à l'occasion d'un cas personnel.

Que faut-il penser de cette question ? M. le Professeur Favre n'a, pour sa part, jamais rencontré de cellule géante de Langhans dans la maladie de Sternberg, en dehors des cas d'association tuberculeuse. Chevallier fait la même remarque. Il n'est sans doute pas impossible que le granulome malin puisse réaliser directement des nodules tuberculoïdes, mais à notre avis personnel, la question n'est pas encore prouvée de façon absolue. Il est en effet curieux de voir ces follicules qui n'ont pas fait leur preuve, toujours en intrication intime avec les foyers granulomateux. Il y a là une singulière coïncidence ; aussi ne serions-nous pas loin de penser que la présence locale du virus granulomateux pourrait diminuer la virulence du germe tuberculeux et rendre nulle l'inoculation au cobaye par une sorte d'échanges de mauvais procédés analogues à ceux que nous a montrés l'histologie pathologique des nodules intriqués. Cette interprétation suggérée, mais rejetée par Foulon, nous semble pouvoir être retenue : dans certains cas où des follicules tuberculoïdes ont été rencontrés isolés dans des organes ou des zones respectés par le granulome, il a toujours été possible en effet de démontrer leur nature tuberculeuse (Loygue et Clarion, Grandclaude, Lamy et Olivier). Le problème se complique encore de la question du virus filtrant tuberculeux : pourquoi celui-ci ne

serait-il pas responsable de ces nodules tuberculoïdes, où les méthodes usuelles sont impuissantes à montrer l'action du bacille de Koch et pourquoi le voisinage du granulome ne susciterait-il pas l'état invisible de ce germe ? Ce sont là autant d'hypothèses que nous soulevons, mais qui ne peuvent actuellement recevoir de réponse.

Nous ne saurions retenir l'observation de Dupont qui concerne une association cutanée de nodules pseudo-tuberculeux et granulomateux, mais où ne furent pratiquées ni la recherche des bacilles, ni l'inoculation au cobaye. Dans ses deux observations 8 et 15, Foulon observe un grand nombre de cellules de Sternberg « d'aspect Langhansien », et cependant il y avait dans les deux cas une tuberculose associée.

En définitive, et d'un point de vue pratique, nous dirons que les cellules de Langhans bien caractérisées et les cellules épithélioïdes ne sont pas habituelles au granulome malin et doivent, quand elles existent, faire rechercher activement et par tous les moyens, une tuberculose associée.

C) ETUDE CLINIQUE.

L'association de la tuberculose au granulome malin modifie fort peu le tableau clinique. Parfois un passé tuberculeux ancien précède la granulomatose maligne, comme dans les observations de MM. Cordier et Croizat, de G. Marchal, Moussour et Tchou. Le plus souvent, la tuberculose survient à une période avancée de la maladie de Sternberg : elle est alors décelée par les seules

constatations radioscopiques ou bacilloscopiques (Hudelo, Kerplan, Rabut et Ragonneau ; MM. Dumas, Bernay et Boucomont). D'autres fois, il survient brusquement une tuberculose aiguë granulique ou méningée (N. Fiessinger et Cattau) ; souvent enfin, l'association clinique de la bacillose reste latente jusqu'à l'autopsie (Codvelle).

*
**

Il existe donc des formes de granulomatose maligne qui peuvent être modifiées par les infections aiguës et la tuberculose. Les différents agents thérapeutiques employés dans la maladie de Sternberg peuvent également en altérer les lésions, ainsi que nous allons le voir dans le chapitre suivant.

TROISIÈME CHAPITRE

Les formes modifiées par la thérapeutique.

L'application au granulome malin, des nouvelles méthodes thérapeutiques est venue enrichir le tableau histologique de cette affection.

Nous envisagerons d'abord, brièvement, la chrysothérapie de la maladie de Sternberg. Cette méthode, récemment proposée par Loeper et Lemaire, n'a été essayée que dans de très rares observations. Il semble qu'elle possède une certaine influence sclérosante sur les lésions granulomateuses.

Mais la radiothérapie reste le traitement de choix. On a beaucoup médité de son action thérapeutique, mais il semble qu'on lui soit redevable de certaines formes prolongées, sinon de guérison, comme dans le cas de Klewitz et Sullie. Quoi qu'il en soit, la radiothérapie se montre capable de troubler l'évolution normale de l'affection et d'entraîner des anomalies dans son tableau

clinique. Elle provoque également des modifications dans la structure du nodule granulomateux, dont elle semble accélérer et raccourcir la marche vers la fibrose.

De nombreux auteurs, et en particulier Fisher, Mayer, Urchs, Laignel-Lavastine et Coulaud, Louste, Thibaut et Valère-Vialeix, Askanazy, Babaiantz, Jolly, P. Chevalier et Bernard, ont insisté sur ce pouvoir sclérogène incontestable de la radiothérapie ; celle-ci favoriserait d'abord l'apparition d'un tissu fibroblastique jeune et hyalin, puis aboutirait à ces grandes plages scléreuses, dénuées de toute spécificité histologique, ainsi que MM. Favre et Croizat l'ont montré dans leur rapport et ainsi que Loederich et Mamou le rappelaient récemment.

La radiothérapie jouit parallèlement d'un pouvoir lytique prononcé vis à vis des éléments cellulaires : les polynucléaires paraissent les plus fragiles, ils disparaissent les premiers et de façon constante ; les plasmocytes semblent des éléments de résistance et persistent fréquemment, accompagnés d'éosinophiles, dans les plages fibreuses. Les cellules de Sternberg dégénèrent et se raréfient.

Mayer, Urchs prétendent que les irradiations favoriseraient le développement des plages lipidiques pseudo-xanthomateuses. Mais nous avons observé ces derniers aspects, et de la façon la plus nette, dans plusieurs cas qui n'avaient jamais été traités.

L'action de la radiothérapie est particulièrement curieuse à suivre dans les foyers pulmonaires. On sait que, normalement, l'agent inconnu de la maladie de Sternberg stimule, puis délaisse tour à tour, les éléments anatomiques qu'il rencontre dans sa marche. C'est ainsi

que le nodule granulomateux ne survit pas à l'agent qui lui a donné naissance ; le cycle une fois terminé, on voit les cellules épithéliales pulmonaires, désorientées mais non détruites par le granulome, se réunir et aboutir à des édifications plus ou moins imparfaites, au sein des plages scléreuses laissées par le processus morbide ; des néoformations cubiques, formes de reconstruction adénomateuses, voire même de véritables dilatations bronchiques apparaissent alors, en particulière abondance dans les cas où l'action radiothérapique est venue s'ajouter à la tendance cicatricielle spontanée. Ainsi le granulome malin, par sa tendance sclérogène et son pouvoir reconstituteur se rapproche des inflammations chroniques et s'éloigne de la tuberculose, si habituellement destructive.

Conclusions générales

1) Au cours de l'examen critique des observations publiées sous le nom de « formes anormales » de la granulomatose maligne, nous avons été amenés à étudier un certain nombre de processus morbides qui ont avec elle des parentés surtout histologiques et que l'on a parfois tenté de lui rattacher. Nous avons été ainsi conduits à essayer de fixer les limites de la maladie de Sternberg.

2) Nous n'avons pas en vue la recherche, encore actuellement à l'étude, de l'agent pathogène du granulome malin. Mais cette affection présente une physionomie clinique assez constante et sa formule histologique possède une valeur si haute que nous la dirions volontiers spécifique, si nous ne savions quelles réserves comporte toujours une semblable affirmation.

3) Il est des cas où certaines particularités cliniques, certaines prédominances dans les localisations viscérales et surtout certaines modalités évolutives ont permis à quelques auteurs d'édifier une foule de formes cliniques anormales, là où il ne faut voir en réalité que des accidents, des complications au cours de granulomes malins tout à fait typiques.

Tout au plus, peut-on retenir les seules granulomatoses malignes à localisation isolée et primitive. Elles soulèvent la question de l'existence possible de « chancre granulomateux d'inoculation ». L'intervention chirurgicale a parfois permis d'éviter la généralisation de la maladie, par l'exérèse de l'accident initial. Il faut, toutefois, se montrer très prudent : c'est ainsi que des réserves sont à faire pour certaines formes gastro-intestinales solitaires dont la structure histologique n'est pas rigoureusement identique à celle du granulome malin et qu'il serait prématuré, en l'état actuel des connaissances, de lui rapporter sans aucune restriction.

4) Des recherches récentes sur la pathologie du système réticulo-endothélial, il résulte que la granulomatose maligne doit être considérée comme une maladie de cet appareil. On s'explique ainsi qu'elle présente des points communs avec les réactions diverses, tumorales, inflammatoires et sanguiformes de ce système.

Toutes ces affections de types variés que l'on a parfois groupées sous le nom de maladies à la limite, aux frontières de la granulomatose maligne, ont pu être rattachées plus ou moins étroitement à celle-ci au titre de formes atypiques, de granulomatoses atypiques, alors qu'elles s'en éloignaient du point de vue clinique : dans la discussion de la légitimité de ce rattachement, on doit prendre comme base de raisonnement, le fait que la maladie de Sternberg ne repose pas uniquement sur une formule histologique mais aussi sur des fondements cliniques indiscutables.

Il ne nous paraît pas absolument démontré que la granulomatose maligne puisse réellement s'associer à un lymphosarcome, à un réticulosarcome ou évoluer sous le masque d'un plasmocytome. Les cas décrits comme tels, concernent des tumeurs lymphoconjonctives ou des processus d'essence mal connue, assimilés à tort à la maladie de Sternberg. Certains cas de granulosa-
rcomatose doivent être tenus pour des aspects histologiques pseudo-sarcomateux depuis longtemps observés et connus dans la granulomatose maligne.

Nous ne croyons pas que la granulomatose maligne puisse être entièrement assimilée aux états de réticulo-endothéliose récemment isolés par les auteurs de langue allemande ; l'hyperplasie des réticulo-endothéliums ne constitue qu'une des multiples lésions de la maladie de Sternberg. Celle-ci est, au contraire, une granulomatose particulière qui, par le groupement de ses lésions polymorphes, diffère d'autres granulomes qui restent à identifier et qui ne présentent que quelques-unes de ses réactions histologiques complexes.

Nous insistons tout particulièrement sur l'existence normale d'une légère réaction myéloïde dans les lésions de la granulomatose maligne. Ce fait vient appuyer la théorie que nous soutenons, de la nature mégacaryocytaire de la cellule de Sternberg. Il permet de comprendre l'existence, qui semble prouvée, d'association de granulome malin et de leucémie myéloïde ; il nous autorise à discuter la possibilité d'une différenciation myéloïde anormalement poussée au cours de certaines granulomatoses malignes. Ainsi s'éclairent les relations de cette affection avec le groupe des leucémies et avec un type

histologique particulier de myélose : les réticulo-myéloses aleucémiques mégacaryocytaires, dont nous rapportons deux observations.

5) En l'état actuel des choses et en l'absence de critère étiologique précis, il est fort difficile de tracer les limites de la granulomatose maligne. Il paraît certain que le démembrement du syndrome « adénie » n'est pas achevé ; des observations cliniques qui vont se multipliant nous font pressentir qu'à côté de la maladie de Sternberg, d'autres syndromes anatomo-cliniques devront être dégagés ; mais il nous semble que le danger en pareille matière serait de classer trop vite et de conclure trop tôt. La granulomatose maligne ne doit pas jouer le rôle d'un asile où trouveraient place des processus que l'on ne sait comment classer.

La granulomatose maligne qui, depuis la description de Sternberg, a résisté à l'épreuve du temps, doit être regardée comme une entité anatomo-clinique, une maladie autonome. Cette notion ne doit jamais être perdue de vue, quand on aborde la critique des granulomatoses atypiques.

Vu :	
<i>Le Doyen,</i>	<i>Le Président de la Thèse,</i>
J. LÉPINE.	PAVIOT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Novembre 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

La bibliographie de la granulomatose maligne est considérable, et nous rappelons ici les travaux qui se rapportent plus spécialement aux points que nous avons envisagés.

ABRIKOSOFF (A.). — Ueber den Begriff der « Atypischen Lymphogranulomatose ». *Virchow's Archiv.*, 1930, t. 275, pp. 505-515 (Mit 7 Textabbildungen).

ACHARD (Ch.), BARIÉTY (M.) et DEBUCQUOIS (G.). — Granulomatose maligne à forme splénique pure. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*. Séance 29 mai 1931. — *Bull. et mém.*, 1931, pp. 937-942.

ACHARD (C.) et ESCALIER (A.). — Granulome malin à début pleurétique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 janv. 1930. — *Bull. et Mém.*, 1930, p. 39.

AKIBA (R.). — Ueber Wucherung der Retikulo-Endothelien in Milz und lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. *Virchows Archiv.*, 1926, t. 260, pp. 262-270.

ALBOT (G.), DECOURT (P.) et SOULAS (A.). — Forme pulmonaire circonscrite de la lymphogranulomatose maligne. Etude de la perméabilité bronchique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 janv. 1931. — *Bull. et Mém.* 1931, I, pp. 77-84 (2 fig.).

ANTONELLI (G.). — Sur une forme spéciale de lymphogranulomatose à type de blastomatose, prédominant dans les ganglions mésentériques. *Il Policlinico*, août 1925, p. 391, t. 32.

- ARTZ (L.). — Zur Kenntnis der lymphogranulomatosis der Haut. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft*, 1923, t. 49, pp. 247-253, obs. II.
- ASKANAZY (M.). — La lymphogranulomatose. *Rev. Méd. de Suisse romande*, L année, n° 6, 25 mai 1930, pp. 321-335.
- AUBERTIN (Ch.). — Le sang dans la lymphogranulomatose maligne. *Paris Médical*, 2 juill. 1917, 47, n° 27, pp. 30-33.
- AUBERTIN (Ch.) et DESTOUCHES. — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne avec intégrité de la rate. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 mars 1927. — *Bull. et Mém.*, 1927, pp. 245-253, n° 7.
- AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.). — La maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne. *Journ. Méd. fr.*, t. XVII, n° 1, janv. 1928, pp. 3-19 (6 microphotogr. in texte).
- BAAR (H.). — Akute lymphogranulomatose. Ein Betrag zur Frage der akuten insuffizienz der blutbildenden Organe. *Klin. Wochens. Berlin*, 28 juin 1930, 9, n° 26, pp. 1223-1224.
- BABAIANTZ (Léon). — La granulomatose maligne (lymphogranulome). *Th. Genève*, 1928, n° 1258.
- BACKHOUSE (R. W.). — La lymphadénie aleucémique (Maladie de Hodgkin). *Th. Paris*, 1913-14.
- BARANTCHIK (M. J.). — Un cas de réticulose leucémique aiguë. *Medizins-Koïé Oboznenie*, t. XXXII, 1928.
- BARBIER (G.), GAUTHIER (R.) et CAILLIAU (F.). — Lymphogranulomatose maligne abdomino-pelvienne (Maladie de Hodgkin à forme abdominale). *Soc. Dermat. franç.*, 10 mars 1927. *Bull. et Mém.*, 1927, p. 159.
- BARRON (M.). — Particularités de la Maladie de Hodgkin. Relation de trois cas exceptionnels et résumé de l'étude nécropsique de 24 cas. *Archiv of Pathology and Laboratory Medicine*, 41, n° 5, nov. 1926.
- BEHRING (Ivan). — Zur Diagnose der lymphogranulomatose in Verdauerungskanal nebst einem Beitrag zur Frage über die sog-linitis plastica des Magens. *Acta pathol. et microbiol. Scand.*, 1928, t. 5, pp. 1-15.

BÉRARD (L.) et FAVRE (M.). — Forme localisée pseudo-sarcomateuse du granulome malin. *Soc. Chir. Lyon. Lyon Chirurgical*, 1914, pp. 87-93, t. XII (1 photogr. in texte).

BERGER (Louis). — Le lymphogranulome malin. Ses rapports avec le mycosis fongoïde. *Annal. Anat. Path.*, I, n° 2, 1924, pp. 178-200 (4 grav. in texte).

BERGER (L.) et VALLÉE (A.). — Le mycosis fongoïde, une réticulo-endothéliose de la peau. *Presse Méd.*, 5 fév. 1930, pp. 177-179, n° 11 (3 fig. in texte).

BERNARD (Léon), COSTE (F.) et LAMY (M.). — Granulomatose maligne à forme pleurale et tuberculose ganglio-splénique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 fév. 1929. *Bull. et Mém.*, 1929, I, pp. 240-250.

BEZANÇON (F.), DURUY, DELARUE (J.) et FOUQUET. — Etude anatomo-clinique d'un cas de lymphogranulomatose maligne. Intrication des lésions granulomateuses et tuberculeuses. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 juin 1930. *Bull. et Mém.*, 1930, pp. 1099-1108.

BEZANÇON (F.), WEISSMANN-NETTER (R.), OUMANSKY (V.) et DELARUE (J.). — Contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose maligne. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance 13 juin 1930. *Bull. et Mém.*, 1930, n° 26, pp. 1108-1113.

BEZANÇON (F.), WEISSMANN-NETTER (R.), OUMANSKY (V.) et DELARUE. — Lymphogranulomatose maligne et tuberculose. *Presse Méd.*, n° 35, 30 avril 1932, pp. 693-695.

BLUM (R.). — Drei seltene Befunde zur Röntgendiagnostik der Thorax Tumoren (Lymphogranulom der Lunge). *Fortschritte auf der Gebiete der Roentgenstrahlen*, t. 37, 1928, p. 152.

BOCK (H. E.) und WIEDE (K.). — Zur Frage der Leukämischen Reticulo-Endotheliosen (Monocyten Leukämie). *Virchows Archiv.*, 1930, t. 276, (18 gravures et 1 graph. in texte), pp. 553-586.

BOIDIN (L.), FAYOT (Mlle) et BEINIS. — Accidents nerveux dans un cas de maladie de Sternberg-Hodgkin. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 juill. 1930. *Bull. et Mém.*, 1930, pp. 1246-1248.

- BOLDIN (L.) et HAMBURGER. — Granulomatose maligne à début pleural, à forme pseudo-tuberculeuse. Tubercules caséeux spléniques associés. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 mai 1928. *Bull. et Mém.*, 1928, pp. 794-797, (2 fig. in texte).
- BONCIU (C.). — Linfogramulomatoza intestinala primitiva si izolata. *Revista Științelor Medicale*, Bucarest, 1929, 48, n° 12, pp. 1229-1230.
- BOUSLOG. — Maladie de Hodgkin avec formation cavitaire dans le poumon ; relation d'un cas. *Archives of Intern. Medicine*, 535, t. XLIX, p. 589.
- BRAINE (J.). — Tumeur lymphoïde maligne de l'intestin englobant le caecum, le colon ascendant, l'iléon terminal et une anse grêle haute fistulisée dans le colon. Résection complète de la tumeur en un temps. Résultat excellent au 15^e mois. *Bull. Soc. nat. chir.* 16 mars 1929, pp. 390-393, t. IV, n° 9.
- BRANDT (M.). — Beitrag zur pathologischen Anatomie der lymphogranulomatose (mit I Kurbe und 9 textabbildungen). *Virchow's Archiv*, 1929, 272, p. 400.
- BUNTING (C. H.) et YATES (J. L.). — Leukemia, pseudo-leukemia and Hodgkin's Disease. *John Hopkins Hospital Bulletin*, 1927, 28, p. 151.
- BURNAM (Curtis). — La maladie de Hodgkin : statistique de 173 cas. *Journal of the American Medical Association*, 30 oct. 1925.
- BYKOVA (O.). — Zur Frage der System retikulose. *Medizinskoie Obozrenie*, 1929. *Virchows Archiv*, t. 273, 1929, pp. 255-265.
- CADE (A.) et ROUBIER. — Un cas de maladie de Hodgkin, *Lyon Médical*, 1913, I, p. 977.
- CADE (A.) et TREPPOZ. — Un cas de lymphogranulomatose à forme pseudo-tuberculeuse. *Lyon Médical*, 4 janv. 1931, t. 147, pp. 25-27.
- CAILLIAU (F.). — Formes locales de la granulomatose maligne. *Le Sang*, 1932, t. VI, n° 5, pp. 472-490 (1 fig. in texte).
- CARBALLO. — Sur la pléocaryocytose locale dans le Granulome malin. *Le Sang*, 1931, pp. 302-322.

- CARMONA (L.). — Sopra "un caso di morbo di Hodgkin. *Att. Soc. Ital. Chirurgia*, Rome, 1927, p. 151.
- CASTELLANOS (T.) et ORGAZ (J.). — Linfogramulomatosis maligna. *Prensa Medica Argentina*, an. XXX, pp. 1293-1302.
- CATSARAS (J.). — Beitrag zur Frage ueber die infectiös-toxische. Natur der Leukämischen Erkrankungen, obs. II. *Virchow's Archiv*, 1924, t. 249, pp. 43-72 (10 figures in texte).
- CATSARAS et GEORGONTAS. — Ueber einen Fall von lokalisierten Hodgkinschen Granulom der Ileozökal Klappe. *Virchow's Archiv*, 1914, t. 216, pp. 107-116 (1 fig. in texte).
- CAUSSADE (G.) et SURMONT (J.). — Granulomatose maligne à déterminations ganglionnaires, cutanée et pleuro-pulmonaire. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 mai 1928, *Bull. et Mém.*, 1928, pp. 762-786.
- CHAMPENOIS (L.). — Les Accidents nerveux au cours de la maladie de Hodgkin. *Th. Paris*, 1929.
- CHARRIÉ (A.). — La lymphogramulomatose du médiastin (Maladie de Hodgkin à forme médiastinale). *Th. Toulouse*, 1927-28, n° 26.
- CHATELLIER (H. P.) et GUÉRIN. — Maladie de Hodgkin à localisation laryngée. *Soc. laryngol. Hôp. Paris*, 11 mai 1927. *Annal. Mal. Oreilles et larynx*, nov. 1927, pp. 1136-1140, 46, n° 11.
- CHÈNE (P.), LIFCHITZ (R.) et DELARUE (J.). — Localisations sur le diaphragme d'une lymphogramulomatose maligne. *Soc. Anat.*, 3 mai 1928. *Ann. Anat. pathol.*, 1928, pp. 585-588, t. v.
- CHÈNE (P.) et VANIER (J.). — Les formes gastro-intestinales de la lymphogramulomatose maligne (revue générale). *Gaz. des Hôp.*, 105^e année, n° 27, 2 avril 1932, pp. 497-500.
- CHEVALIER (P.) et BERNARD (J.). — La maladie de Hodgkin, 1932, Masson, édit.
- CHEVALIER (P.) et BERNARD (J.). — Les adénopathies inguinales malignes. La forme inguinale de la maladie de

- Hodgkin. *Rev. de Méd.*, 48^e année, nov. 1931, n° 9, pp. 657-670.
- CODVELLE (F.). — Maladie de Hodgkin et Tuberculose miliaire associée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 juill. 1930. *Bull. et Mém.*, 1930, II, n° 24, pp. 1200-1202.
- COLE (N. H.). — The cutaneous manifestations of Hodgkins disease, lymphogranulomatosis. *Journ. of the Americ. Assoc.*, 4 août 1917, vol. XIX, n° 5, pp. 341-348.
- CORLAT (A.). — Contribution à l'étude des lymphadénies infectieuses. L'adénie éosinophilique prurigène (lymphogranulomatose). *Th. Lyon*, 1921-22, n° 282.
- Considérations cliniques et étiologiques sur l'adénie éosinophilique prurigène (lymphogranulomatose). *Journal de Méd. de Lyon*, 1924, pp. 463-472.
- CORDIER (V.) et CROIZAT (P.). — Adénie éosinophilique prurigène et tuberculose. *Journal de Méd. de Lyon*, 20 déc. 1930, p. 743.
- CORDIER (V.), LEVRAT (M.) et MOULINIER (J.). — Maladie de Hodgkin à localisation pulmonaire primitive et solitaire. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 29 oct. 1929. *Lyon Méd.*, 1929, p. 603.
- CORNIL (L.), MOIROUD (P.) et MOSINGER (M.). — Réticulo sarcomatose ganglionnaire à début rétrogastrique. *Soc. Méd. Marseille*, 8 et 27 juin 1932.
- CORNIL (L.) et ROUSLACROIX (A.). — Considérations anatomiques et pathogéniques sur la lymphogranulomatose. *Soc. Anat.*, 12 oct. 1931. *Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. normale médico-chir.*, t. VIII, n° 7 bis, oct. 1931, pp. 966-969.
- CORONINI (C.). — Ueber das Paltauf-Sternberg'sche Lymphogranulome. *Ziegler's Beiträge*, t. 80, 1928, pp. 405-478.
- COSTE (F.), HERRENSCHMIDT (A.) FOULON (P.). — Infection chronique du doigt. Réticulo-endothéliome. Vitiligo généralisé. *Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, pp. 360-368. Séance du 27 février 1931 (2 fig. in texte).
- CRACIUN (E. C.), VISINEANU (N.) et GINGOLD (N.). — Microgranulomatose généralisée au cours d'une récive tardive

de rhumatisme polyarticulaire aigu à évolution fatale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Bucarest*, 14^e année, n° 1, janv. 1932.

CURTIS (F.) et DOUMER (E.). — Etude d'un cas de lymphogranulomatose splénique à évolution fibreuse ou fibro-granulomatose simulant un néoplasme. *Annal. Anat. path. et d'Anat. normale médico-chir.*, VI, 1929, n° 1, pp. 3-36 (10 microphotogr. in texte).

CZEPA (A.). — Erstickungstod nach Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie*, 1921, t. 12, pp. 239-255 (2 gravures).

DAVIDOVITCH. — Contribution à l'étude anatomo-clinique de la granulomatose maligne (Mal. de Hodgkin-Paltauf-Sternberg). *Th. Montpellier*, 1929.

DEBENEDETTI (R.) et FLORENTIN (P.). — Etude des rapports entre la monocytose du sang et le tissu réticulo-endothélial, à propos d'un cas d'endothéliite généralisée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1931. *Bull. et Mém.*, 1931, pp. 739-742.

DELANNE (J.) et LEPAGE (R.). — Maladie de Hodgkin simulant un cancer digestif. *Le Scalpel*, 3 oct. 1931, pp. 1259-1261, 84^e année, n° 40.

DENNIEL (A.). — Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique de la lymphogranulomatose. *Th. Paris*, 1924.

DIETRICH (A.). — Ueber post-Leukämische lymphogranulomatose. *Folia hoematologica*, 1912, 13, pp. 45-53 (2 fig. in texte et 1 lithographie hors-texte).

DROPE (H.). — Zur Kenntnis der lymphogranulomatose des Verdaungsschlauches. *Virchow's Archiv*, 1926, t. 259, pp. 147-159.

DUANY, MILANES, LAVIN et LEDON. — Observation de lpmphogranulomatose manifestée par une pleurésie récidivante. *Bull. de la Sociedad Cubana de dermatologia y syfiligrafia*, vol. I, n° 2, août 1929, p. 128.

Du Bois. — Pathogénie de l'angine à monocytes. *Acta medica Scandinavia*, vol. 79, 1930, pp. 237-250.

- DUCAMP, JAMBON (M.) et GUIBERT (H. L.). — Adénie éosinophilique prurigène sans cellule de Sternberg. *Arch. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, mai 1928, p. 266-273.
- DUFOURT (A.), BERNHEIM (M.) et DELORE (P.). — Lymphogranulome malin à forme typhoïde. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 22 janv. 1924. *Lyon Méd.*, 1924, t. II, p. 60.
- DUMAS (A.), BERNAY et BOUCOMONT (J.). — Un cas de lymphogranulomatose maligne avec coexistence de lésions tuberculeuses. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 3 juin 1930. *Lyon Méd.*, 1930, t. II, p. 325.
- DUMAS (A.), TREPPOZ et GUICHARD (A.). — Granulome malin à forme abdominale et à évolution aiguë chez un jeune sujet. *Lyon Méd.*, n° 50, 13 déc. 1931, 63^e année, t. 148, pp. 713-718.
- DUPONT (A.). — Lymphogranulomatose maligne avec localisations cutanées et viscérales. Coexistence de formations lympho-granul. atypiques et de nodules tuberculoïdes dans les lésions cutanées. *Soc. Anat.* 12 oct. 1931. *Ann. d'Anat. pathol. et d'anat. normale médico-chir.*, t. VIII, n° 7 bis, oct. 1931, pp. 929-933.
- DURAND (Henri). — Les localisations thoraciques de la maladie de Hodgkin. *Arch. médico-chir. de l'appar. respir.*, fév. 1928, t. III, p. 35.
- DUTHOIT, MARTIN et DUPIRE. — Lymphogranulomatose hépatosplénomégaly. *Echo Méd. du Nord*, 1931, p. 178.
- EPSTEIN (E.). — Les affections généralisées du système histiocytaire (Histiocytomatoses). *Méd. Klin.*, 40 et 41, 1926.
- ERBER (L. J.). — Ueber Sogenannte mit Fettspeicherung. *Virchow's Archiv*, 1931, 282, pp. 621-629 (4 fig. in texte).
- EUGENIS (Cimon). — Les manifestations cérébro-médullaires de l'adénie éosinophilique prurigène (Mal. de Paltauf-Sternberg). *Th. Lyon*, 1929, n° 288.
- FALGUIÈRE (Mlle). — Etude de la rate dans la lymphogranulomatose maligne. Formes à prédominance splénomégaly. *Th. Paris*, 1931. Le François, édit., Paris.

FARKAS. — Zur Kasuistik der akuten lymphogranulomen. *Medizinische Klinik*, 1927, p. 1643.

FAVRE (M.). — Les manifestations pleuro-pulmonaires de l'adénie éosinophilique prurigène. (Granulome malin des Allemands). *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juill. 1918, *Bull. et Mém.*, 1918, pp. 864-866.

— L'Adénie éosinophilique prurigène. *Annales de Dermat. et Syphiligr.*, 1918, p. 7.

— Notes cliniques sur une variété d'adénie infectieuse : l'adénie éosinophilique prurigène. *Strasbourg Médical*, 83^e année, t. II, n° 19, 5 oct. 1925, pp. 35-39.

— Prurit et Prurigo lymphadémiques. *Rapport au Congrès de Dermatol.*, juillet 1929.

FAVRE (M.) et COLRAT (A.). — Adénie éosinophilique prurigène et pseudo-cancers des ganglions lymphatiques. *Paris Méd.*, I, 21 fév. 1925, n° 8, (3 grav. in texte), pp. 177-185.

FAVRE (M.) et CROIZAT (P.). — Caractères généraux du granulome malin, tirés de son étude anatomo-clinique. *Rapport à Soc. Anat. Paris*, 12 oct. 1931. *Annales anat. pathol.*, 1931, pp. 838-900 (13 figures in texte).

FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Etude anatomique de la granulomatose maligne pleuro-pulmonaire. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 déc. 1931, 12^e année n° 287, pp. 733-745 (9 figures in texte).

— Les formes anormales de la granulomatose maligne. *Rapport au XXII^e Congrès français de médecine*, Paris, oct. 1932. Masson, édit.

— A propos de l'évolution post-radiothérapique de certaines granulomatoses malignes. La granulomatose maligne à type de cancer anictérique et douloureux du pancréas. *Comm. au XXII^e Congrès Franç. de Méd.*, Paris, oct. 1932.

— Syndrome hépato-splénique avec réticulomyélose aleucémique mégacaryocytaire. *Comm. au XXII^e Congrès Français de Méd.*, Paris, oct. 1932. Masson, édit.

FAVRE (M.), DECHAUME (J.) et CROIZAT (P.). — Histogénèse des lésions nerveuses du granulome malin. *Soc. Anat.*, 12

- oct. 1931. *Annales Anat. pathol. et d'Anat. normale médico-chir.*, t. VIII, n° 7 bis, oct. 1931, p. 951.
- Les formes nerveuses de la granulomatose maligne (étude anatomo-clinique). *Journ. Méd. Lyon*, 1931, pp. 757-766 (4 microphotos in texte).
- FAVRE (M.) et DUBREUIL (G.). — Cellules plasmatiques. Plasmazellen à granulations spécifiques. Cellules à corps de Russel (Cytologie et formes évolutives). *Arch. d'Anat. microsc.*; t. XVII, 1914, pp. 303-360 (3 planches hors texte, 5 gravures in texte).
- FAVRE (M.) et SANTY. — Variations de la formule histologique et de l'éosinophilie tissulaire au cours de l'évolution du granulome malin. *C. R. Soc. biol.*, 25 juill. 1914, pp. 408-409.
- FAVRE (M.). — Voir BÉRARD et FAVRE. — NICOLAS, FAVRE et CROIZAT.
- FERRATA (A.). — La lymphogranulomatose : étude générale. 26^e Congrès italien de Médecine interne, nov. 1920; *Reforma medica*, p. 1082.
- FIESSINGER (N.) et CATTAN (R.). — A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1928, I, p. 787.
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C. M.). — Réticulocytose au cours de la maladie de Hodgkin. *C. R. Soc. Biol.*, 24 avril 1931, 106, pp. 1147-1158.
- Au sujet du diagnostic hématologique de la granulomatose maligne. *Soc. Anat.*, 12 oct. 1931. *Annal. d'Anat. pathol. et d'Anat. normale médico-chir.*, t. VIII, n° 7 bis, oct. 1931, p. 935.
- FIRKET (J.). — Sarcomes lymphoïdes et hyperplasies réticulo-endothéliales. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1927, t. 97, n° 36, pp. 1820-1822.
- FORTIN (A.). — Les manifestations pleurales au cours de la lymphogranulomatose. *Th. Paris*, 1928.
- FOULON (P.). — La place nosologique de la lymphogranulomatose. *Th. Paris*, 1932. Masson, édit.

- Les lésions hépatiques de la lymphogranulomatose. *Soc. Anat.*, 12 oct. 1931. *Annales d'anat. pathol. et d'anat. normale médico-chirur.*, oct. 1931, p. 975. t VIII, n° 7 bis.
- A propos des lésions de début de la lymphogranulomatose. *Soc. Anat.* 12 oct. 1931. *Annales d'Anat. pathol. et d'anat. normale médico-chir.*, t. VIII, n° 7 bis, oct. 1931, p. 971.
- Aspects différents des lésions de lymphogranulomatose dans certains organes. *Comm. au XXII^e Congrès français de Médecine*, oct. 1932, Paris.
- FOULON (P.) et BUSSE (E.). — Un cas de lymphogranulomatose intestinale. *Annales Anat. Path. et d'anat. normale médico-chir.*, t. IX, n° 6, juin 1932, pp. 649-653.
- FOULON et Ph. LESBRE. — Quelques études expérimentales sur la lymphogranulomatose. *Annales Anat. pathol.*, 1931, n° 5, pp. 477-483.
- FRAENKEL (E.). — Lymphomatosis granulomatosa. in *Handbuch der Spez. Path. Anatomie* (tome I, livre I, pp. 349-372) Henke-Lubarsch, Berlin, 1926.
- FREIFELD (H.). — Bösartiges Wachstum beim lymphogranulomatose (Ein Beitrag zur Frage des bösartigen Wachstums) mit 12 textabbildungen. *Virchow's Archiv*, 270, 1928, pp. 179-191.
- Lipoïdzellige Hyperplasie bei Lymphogranulomatose. *Virchow's Archiv*, 277, pp. 595-604, 1930.
- FRIEDRICH (H.). — Ueber die Lymphogranulomatose des Knochens. *Fortschr. a. d. Geb. d. Roentg.*, Leipzig, fév. 1930, 44, n° 2, pp. 206-210.
- FROBOESE. — Bemerkungen and der Hand eines Falles von Lymphogranulome des Magens. (Mit 3 abbildungen in text). *Beitrag zur Pathol. Anat.*, 1927, t. 77, pp. 363-384.
- FROMENT (J.), CROIZAT (P.) et ROUGIER (J.). — Paraplégie par compression et lymphogranulomatose. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 8 mars 1932. *Lyon Méd.*, 1932.
- GALLOWAY (James). — Remarques sur la maladie de Hodgkin. *British Medical Journal*, 23 déc. 1922.

- GINSBURG (S.). — Hodgkin's disease with predominant localisation in the nervous system (diagnostic and radiotherapy). *Arch. of Internat. Medic.*, août 1927, t. 39, pp. 571-595.
- GLANZMANN (E.). — Ueber lymphogranulomatose, Lymphosarkomatose und ihre Beziehung zur Leukämie. *Archiv für Klinische Medizin*, 1915-16, t. 118, pp. 52-71.
- GOEDEL. — Zur Kenntniss des primären Isolierten Darmlymphogranulom. *Wiener Klin. Wochens*, 4 avril 1929, t. 42, n° 14, pp. 426-427.
- GOIA (I.). — Considérations sur quatre cas de lymphogranulomatose maligne localisée. *Comm. au XXII^e Congrès français de Méd.*, oct. 1932, Paris.
- GOLDZIEHER (M. A.) et HORNICK (O. C.). — Reticulosis. *Archives of Pathology*, nov. 1931, pp. 773-783.
- GOORMAGHTICH. — Les complications nerveuses, médullaires du lymphogranulome et du lymphosarcome. *Bull. de Acad. Royale de Méd. de Belgique*, t. XII, n° 2, 27 fév. 1932.
- GRANDCLAUDE (Ch), LAMY (M.) et OLIVIER. — Etude anatomopathologique d'un cas de granulomatose maligne et de tuberculose associée. *Soc. Anat. Paris*, 11 avril 1929. *Annales anat. path. et anat. normale médico-chir.*, t. VI, 1929, pp. 434-437.
- GREVILLIOT (E.). — Sur un cas de « réticulo-granulomatose maligne diffuse » à prédominance musculaire et cutanée, avec état leucémique terminal. *Th. Strasbourg*, 1932, 82 p. (9 planches hors texte).
- GRYNFELT (E.) et LAPEYRE (N.). — Pseudo-tumeur inflammatoire à histiocytes simulant un cancer de l'angle hépatique du colon. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, XIX, 1930, pp. 177-194.
- GUGGENHEIM (H.). — La lymphogranulomatose et ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoïétique. *Th. Paris*, 1912-13.
- GUIZZETTI (H. U.). — Zur Frage der Infektiös-bedingten Systemerkrankungen des reticulo-endothelialen Apparates

- im Kindesalter. *Virchow's Archiv.*, 282, pp. 194-208 (6 fig. in texte).
- GUGLIELMO (DI). — Mégacaryocytes dans le sang périphérique. *Hoematol.*, IV, 1923, h. II avec 6 fig. in texte.
- GÜTIG (C.). — Ueber die Beziehungen der hypoleucocytose zum Knochenmark. *Berliner Klinische Wochens.*, 1905, t. 42, n° 34, pp. 1067-1069.
- HALL et DAWNBAR. — Pyopneumothorax dans la maladie de Hodgkin. *The Lancet*, 23 janv. 1932, n° 5656.
- HALPHEN (E.). — Début laryngé d'une maladie de Hodgkin. *Soc. Laryngol. Hôp. Paris*, 17 déc. 1924. *Annales mal. oreille et larynx*, 1925, p. 181.
- HARBITZ (H.). — Lymphogranulomatosis maligna. Preliminary Strages. Boundary Cases Atypical (New ?) Forms (avec 8 microphotogr. in texte). *Acta pathologica et microbiologica Scandinavia*, 1929, 6, pp. 356-378.
- HAYDEN (A. C.) et APFELBACH (C. W.). — Lymphogranulomatose gastro-intestinale. *Archiv. of Pathology an Laboratory Medicine*, t. IV, n° 5, nov. 1927.
- HECKER (H. V.) et FISCHER (W.). — A propos de la lymphogranulomatose. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1922, n° 15-16.
- HEJMANN-HATRY (W.). — Primäre isolierte Lymphogranulomatose des Darmes. *Medizin-Klin.*, 1926, p. 918, t. 22, n° 25.
- HELD (A.). — Die Hodgkinsche Krankheit der Lungen. *Fortr. an der Geb. der Roentgenstrahlen*, Leipz., fév. 1930, 41, n° 2, pp. 191-206.
- HENSCHEN. — Communic. sur la lymphogranulomatose à propos des réticuloses. *Soc. Anat.* 12 oct. 1931. *Ann. d'Anat. path. et d'Anat. normale médico-chir.*, t. VII, n° 7 bis, oct. 1931, p. 915.
- HIRSCHFELD (H.). — Das Lymphogranulom in Handbuch der Krankheiten des Blütes un der Blutbildenden Organe. Berlin, 1925, t. I, pp. 539-578.
- HITTMAIR (A.), LUZE (O.) et HÖNLINGER (H.). — La lymphogranulomatose. *Wiener Klinische Wochens.*, t. XXXVII, nos 7 et 8, pp. 159 et 190, 14 et 21 fév. 1924.

- HOLLER (G.). — Beobachtung ueber die Wechselwirkung zwischen Leukämie und Tuberkulose in menschlichen Organismus. *Klinische Wochenschrift*, n° 36, 1931, t. X, pp. 1663-1667, 5 sept.
- HOUCKE (E.) et BOURY (M.). — Formes anatomiques et étiologie de la lymphogranulomatose maligne. *Pratique Méd. française*, 1931, B, 12^e année, n° 1 bis.
- HUDELO, RABUT, KAPLAN et RAGONNEAU. — Deux cas de maladie de Hodgkin terminés par tuberculose pulmonaire aiguë. *Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, Paris, 7 juill. 1927. *Bull. et Mém.*, 1927, p. 485.
- HUGUENIN (R.). — Les aspects tumoraux de la lymphogranulomatose (Maladie de Sternberg-Paltauf). *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du cancer*, 1929, t. XVII, p. 87.
- INTROZZI (P.). — I granulomi. *Le Emopatie*, vol. II, 2^e édit.
- JAFFÉ (R. H.). — Agranulozytärer Symptomenkomplex bei Hodgkinschen lymphogranulome. *Münch. Medizinische Wochens.*, 1926, 2, t. 73, n° 48, pp. 2012-2014.
- JEANSELME (E.) et MARCHAL (G.). — Commentaires sur un cas de maladie de Hodgkin à évolution aiguë. *Annales Méd.*, 1926, t. XX, pp. 5-26, 9 fig. in texte.
- JIANU (J.) et TRAIAN NETTA. — L'apparition d'un sarcome chez le lapin, à la suite d'une greffe de lymphogranulomatose de l'homme (avec 5 microphotogr. in texte). *Soc. Anat.*, 12 oct. 1931. *Annales d'Anat. path. et d'Anat. normale médico-chir.*, t. VII, n° 7 bis, oct. 1931, p. 945.
- JOLY (M.). — Devenir d'un ganglion lymphogranulomateux après roentgenthérapie. *Bull. et Mém. Soc. radiol. médicale*, 1930, t. XVIII, pp. 368-371. Séance 8 nov.
- KAN (J. N.). — Un cas de lymphogranulomatose de l'estomac. *Journal of Oriental méd.*, juillet 1926, t. 5, (in Kontjetzky : in Heuke Lubarsch Handbuch fur pathol anat.).
- KHANOLKAR (V.). — Un cas de lymphogranulomatose atypique. *Soc. Anat. Paris*, 9 janv. 1930. *Annales d'Anat. pathol. et d'Anat. normale médico-chir.*, 1930, pp. 125-129, (3 microphotogr.).

KIMPEL (J.). — Localisations osseuses au cours de la granulomatosose maligne. *Th. Paris*, 1927.

KLIMA (R.). — Zur Klinik der intestinalen lymphogranulomatose. *Wiener. Klin. Wochen.*, n° 51, pp. 1626-1629, t. 42, 19 déc. 1929.

KREN (O.). — Ein Beitrag zur lymphogranulomatosis cutis. *Archiv. für Dermat. und Syphilis.*, 1921, vol. 130, pp. 549-574, (4 gravures in texte).

KRUMBHAR (E. B.). — Hodgkin's disease of bone marrow and spleen without apparent involvement of lymphnodes. *Ann. J. Medical Sciences*, déc. 1931, pp. 764-769.

KUCKENS (H.). — Ein lokales lymphogranulom der Brust in Form eines mammatumors. *Zieglers Beiträge*, 1928, t. 80, p. 135.

KUCKUCK (W.). — Lymphogranulomatose der Wirbelsäule. *Röntgenpraxis*, Leipzig, 15 fév. 1931, t. 3, n° 4, pp. 190-192.

LACRONIQUE. — La Maladie de Hodgkin (Lymphogranulomatose). *Th. Lyon*, 1912-13.

LAEDERICH et MAMOU (H.). — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne et de tuberculose granulique associées. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. Séance 20 mai 1932. *Bull. et Mém.* 48^e année; n° 18, 30 mai 1932, pp. 751-760.

LAINÉ-LAVASTINE et COULAUD. — Lymphogranulomatose. Radiothérapie. Guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31 mars 1922. *Bull. et Mém.*, 1922, pp. 567-570.

LANGERON (M.). — Syphilis et maladie de Hodgkin. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 déc. 1927. *Bull. et Mém.*, 1927, pp. 1619-1624.

LANZENBERG. — Contribution à l'étude du diagnostic des adénopathies inguinales. *Th. Strasbourg*, 1928.

LAPIERE (S.). — Le mycosis fongique (et bibliographie), 1932. Masson, édit., Paris.

LAURITZEN (K.). — Fall einer Systemartigen Retikulumzellhyperplasie in lymphatischen Apparat nebst Fett und Kalkstoffwechselstörung bei chronischer nephritis. *Virchow's Archiv.*, 1931, 279, p. 603.

- LAPORTE (E.). — Un cas de maladie de Hopgkin à forme pseudo-addisonienne. *Th. Paris*, 1923.
- LAUBRY (Ch.) et MARCHAL (G.). — Maladie de Hodgkin et tuberculose. *Presse Méd.*, 14 sept. 1932, n° 74, p. 1397.
- LAUBRY (Ch.), MARCHAL (G.) et LIÈGE (R.). — Sur un cas de granulomatose maligne. Nombreuses métastases nodulaires dans le foie. Embolies microscopiques. Variations de la réaction de Bordet-Wassermann. *Rev. de Méd.*, 1927, pp. 695-731 (8 fig.).
- LAUR (C. M.). — *Thèse Paris*, 1932 : Réticulocytes et réticulocytoses.
- LEJBOWICZ (D.). — Pleurésie séro-fibrineuse survenant comme premier signe clinique objectif de la maladie de Paltauf-Sternberg. (A propos d'un cas personnel). *Th. Paris*, 1930.
- LEMIERRE (A.) et AUGIER (P.). — Localisations vertébrales au cours d'une lymphogranulomatose maligne. Luxation de la colonne cervicale avec brusque compression de la moëlle. *Soc. Anat. Paris*, 12 oct. 1931. *Annales Anat. path.*, 1931, pp. 916-922.
- LEMON (W. S.). — La Tuberculose en tant que facteur étiologique de la maladie de Hodgkin. *The Americ. Journal of the Med. Sciences Philad.* New-York, t. CLXII, n° 2, fév. 1924.
- LE ROY DES BABRES et BABLET. — Un cas de granulomatose maligne chez un Tonkinois. *Bull. Assoc. Fr. pour étude du cancer*, t. XIX, 1930, pp. 43-49 (1 microphoto in texte).
- LETULLE (M.), TRÉMOLIER (F.) et MOUSSOIR (J.). — Etude histologique d'un cas de maladie de Hodgkin. *Annales Anat. path. et d'Anat. normale médico-chir.*, 1929, p. 1047, t. VI, n° 6.
- LEVIN (L.). — Lymphoma malignum (Hodgkin's disease) and lymphosarcoma. Pathogenesis, radiotherapie and prognosis. *J. of Amer. Assoc.*, 7 fév. 1931, vol. XCVI, p. 421.
- LÉVY, JAUSION et GRANDCLAUDE. — Sur un cas de maladie de Hodgkin à caractères atypiques (granulo-sarcomatose de Pappenheim). *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 juill. 1925. *Bull. et Mém.*, 1925, pp. 1084-1088.

- LOEPER (M.) et LEMAIRE (A.). — Système réticulo-endothélial et granulomatose. *Soc. Anat.*, 12 oct. 1931. *Annal. d'Anat. path. et d'Anat. normale médico-chir.*, t. VII, n° 7 bis, oct. 1931, p. 923.
- LORTAT-JACOB, LEGRAIN et DREYFUS (Gilbert). — Sur un cas de maladie de Hodgkin. *Soc. Fr. de Dermat. et Syph.* Paris, 8 mai 1924. *Bull. et Mém.* 1924, p. 250.
- LORTAT-JACOB, SCHMITE et LERASLE. — Essai de traitement sérothérapique homologue, associé à la radiothérapie dans un cas de granulomatose maligne. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 nov. 1925. *Bull. et Mém.*, 1925, pp. 1394-1400.
- LOUSTE, CAILLIAU et RAULT. — Lymphogranulomatose infectieuse maligne (syndrome de Hodgkin). *Soc. Franç. de Dermatol.*, 14 nov. 1929. *Paris Bull.*, 1929, p. 1225.
- LOUSTE (A.) et LÉVY-FRANKEL. — Les manifestations cutanées de la lymphogranulomatose infectieuse aiguë (syndrome de Hodgkin). *Journal Méd. Français*, t. XVII, n° 1, janv. 1928, pp. 19-22.
- LOUSTE, LÉVY-FRANKEL et CAILLIAU. — Lymphogranulomatose infectieuse maligne. *Soc. Fr. de Dermatol.*, 8 mars 1928, *Bull.*, 1928, p. 233.
- Lymphogranulomatose maligne à début cutané, puis sous-cutané. *Soc. Fr. de Dermat. et Syphil.*, Paris, 12 mars 1931. *Bull.* 1931, p. 439.
- LOUSTE, THIBAUT et VALÈRE-VIALEIX. — Sur un cas de maladie de Hodgkin ayant présenté, au cours de son évolution, des lésions osseuses d'interprétation difficile. Amélioration des lésions osseuses par la radiothérapie. *Soc. Méd. Paris*, 23 mai 1924. *Bull. et Mém.* 1924, pp. 761-771 (2 radiogr. in texte).
- LOYGUE (G.) et CLARION (J.). — Lymphadénie aleucémique atypique ganglionnaire et viscérale à évolution aiguë : granulome malin. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 mai 1921. *Bull. et Mém.*, 1921, pp. 662-665.
- LUBARSCH (O.). — Zur Kenntnis der atypischen Lymphogranulomatose. *Centralblatt f. allg. Path. und Anat.*, t. XXXIV, 1923-24, p. 139.

- MAC CALLUM. — Sur l'anatomie pathologique des lymphosarcomes et sur leurs rapports avec la maladie de Hodgkin. *John Hopkins Hospital Bulletin*, sept. 1907, p. 337.
- MAC CARTY (W. C.). — Cytologic study of Hodgkin's disease, lymphosarcoma and lymphatic leukemia. *J. of cancer Reseach*, 14 août, 14, 1930, pp. 394-399, n° 3.
- MAC MAHON et PARKER. — A case of lymphoblastoma, Hodgkin's disease and tuberculosis. *Americ. Journal of Pathology*, mai 1930, p. 367, 4 fig., t. 6 (Boston).
- MAGATON (O.). — Le tissu réticulaire des ganglions lymphatiques et son comportement dans les ganglions atteints de lymphogranulome malin. *Archivi di Biologia*, Gênes, mai 1927, 3, p. 23.
- MARCANDIER et THOMAS. — Endothéliome à localisations multiples des ganglions lymphatiques. *Bull. Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, XIX, 1930, pp. 381-385, 2 microphotogr. in texte.
- MARCHAL (G.), MOUSSOIR (J.) et TCHOU. — Un cas de granulomatose maligne (sarcome atypique) chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse. *Soc. Méd. Hôp. Paris*; 10 fév. 1928. *Bull. et Mém.*, 1928, I, pp. 226-238, 4 fig. in texte.
- MARESCHI (S.). — Nosographie, diagnostic et thérapeutique de la lymphogranulomatose maligne. *Congrès italien de Méd. Internat.*, nov. 1920. *Reforma Medica*, 1920.
- MARZIANI (R.). — Sulle localizzazioni osteo-perioste del linfogranuloma maligno. *Arch. Ital. di Anat. et Ist. Pat.*, I, n° 1, janv.-fév. 1930.
- MEDLAR (E. M.). — An interpretation of the nature of Hodgkin's disease. *Am. Journal of Pathology*, sept. 1931, pp. 499-515.
- MEDLAR (E. M.) et SASANO (K. T.). — Significance of lesions resembling Hodgkin's disease in tuberculosis. *Am. Journ. of Pathology*, sept. 1931, pp. 491-499.
- MÉNÉTRIER (P.) et BERTRAND-FONTAINE (Mme). — Sur un cas de granulomatose maligne médiastinale à début pleural. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 janv. 1924. *Bull. et Mém.*, 1924, pp. 45-55, 1 fig. in texte.

MENSI (E.). — Sur un cas de lymphogranulomatose avec splénomégalie. *Pediatria*, 1^{er} avril 1925, p. 368.

MERKLEN (P.), WAITZ (R.) et KABAKER (J.). — Syndrome ganglionnaire granulomateux fébrile avec leucopénie, neutropénie légère, lymphopénie et plasmocytose terminale. *Presse Méd.*, 8 oct. 1932, n° 81, p. 1509.

MERKLEN (P.) et WOLF (M.). — Les syndromes pleuraux du début de la granulomatose. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 juin 1928. *Bull. et Mém.*, 1928, pp. 992-1000.

MILIAN. — Mycosis fongoïde et maladie de Hodgkin. *Soc. Dermat. et Syphil. Paris*, 11 fév. 1932, pp. 241-243.

MILIAN et BAUSSAN. — Maladie de Hodgkin à tumeur énorme. *Soc. Franç. de Dermat. Paris*, 10 mars 1932. *Bull.* 1932, pp. 381-384.

MIRIZZI. — Lymphogranulome splénique et syndrome de Banti. *Bull. et Mém. de Soc. Nat. de Chir. Paris*, 2 déc. 1931, pp. 1539-1548.

MOLFINO. — Sur le syndrome addisonien de la lymphogranulomatose maligne. *La Reforma Medica*, n° 24, 11 juin 1932, année XLVIII, p. 899.

MONDON (H.) et DULISCOUET (R.). — Cas de maladie de Hodgkin à prédominance splénique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. Séance 22 nov. 1929. *Bull. et Mém.*, 1929, pp. 1346-1353.

MOURIQUAND, SEDALLIAN et WEILL (Mlle). — Adénie éosinophilique prurigène. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 17 déc. 1929. *Lyon Méd.*

MOUSSEAU. — La maladie de Hodgkin-Sternberg. *Th. Paris*, 1926.

MOUSSON (G. L.). — Generalisierte lymphogranulomatose von ungewöhnlicher Ausdehnung, unter dem Klinischen Bilde der mycosis fongoïdes Verlaufsform. *Acta dermatovenerologica*, 3 juill. 1929, t. 10, pp. 186-227, 8 gravures in texte.

MULLERN (Von K.) und GROSSMANN (B.). — Beiträge zur Kenntnis der primär-erkrankungen der hämatopoetischen Organ. *Beiträge zur Pathol. Anat. und zur Allgem-Pathol.*, 1912, 52, p. 276.

- NANTA (A.). — Mycosis fongoïde et lymphogranulomatose. *Strasbourg Médical*, 1925, 83^e année, pp. 20-24 (2 photogr. in texte).
- NANTA (A.) et CHATELLIER (L.). — Lymphogranulomatoses ché-
loïdiennes pseudo-leucoplasiques. Le chancre lympho-
granulomateux. *Annales Dermat. et Syphil.*, 1925, t. VI,
pp. 682-694.
- NEE (L.) et CAILLIAU (F.). — Granulomatoses malignes et Can-
cer. *Bull. de Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, t. XVIII,
n° 6, juin 1929, Masson, édit. (3 fig. in texte).
- NICOLAS (J.), FAVRE (M.) et CROIZAT (P.). — Lymphogranulo-
matose maligne cutanée primitive d'inoculation. Guéri-
son sans récédive, ni généralisation. *C. R. Soc. Biol.*,
Lyon, t. CVIII, n° 27, 12 oct. 1931, p. 75.
- NICOLAS et WEILL (Mlle). — Sur un cas d'adénie éosinophilique
prurigène datant de 11 ans. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 26
juin 1928. *Lyon Médical*, 3 fév. 1929, t. 143, n° 5, pp.
135-136.
- NOBÉCOURT (P.). — Les pleurésies de la lymphogranulomatose
maligne. *La Tribune Méd.*, mars 1930, n° 3, p. 97. *Clin.*
Méd. des Enfants, t. VIII, Sang, pp. 377-393.
- Les formes splénomégamiques de la lymphogranuloma-
tose maligne. *Trib. Méd.*, fév. 1930, p. 50. *Clin. Méd. des*
Enfants, t. VIII (sang et org. hématopoïétiques), 1930,
pp. 351-376.
- NOBÉCOURT (P.), MARTIN (R.), FOULON (P.), LIÈGE (P.) et STAVRO-
POULOS. — Considérations cliniques, anatomiques et ex-
périmentales sur 3 cas de lymphogranulomatose chez
l'enfant. *Annal. de Méd.*, 1930, t. XXVIII, n° 5, pp. 563-
595 (8 fig. in texte).
- NOIROT (J.). — Les syndromes granulomateux. *Th. Paris*, 1928.
- NOWICKI (W.). — Zur Pathologischen Anatomie der isolierten
Darmlymphogranulomatose. *Virchows Archiv für den*
pathologischen Anatomie, nov. 1931, 279, n° 1, pp. 146-
158 (6 gravures in texte).
- OBERLING (Ch.) et RAILEANU. — Nouvelles recherches sur les
réticulo-sarcomes de la moelle osseuse (et bibliographie)

(sarcomes d'Ewing). *Bull. Ass. Fr. pour Etude du Cancer*, 1932, pp. 332-346, 3 planches hors texte.

OGLOBLINA. — Forme intestinale de la maladie de Hodgkin. *Vestnik Chirurgie*, t. XV, et *Acta Chir. Scandin.*, 23 avril 1929.

OLMER (J.). — Formes hépatiques de la maladie de Hodgkin. *Soc. Méd. de Marseille*, 8 et 27 juin 1932.

OPPENHEIM (A. E.). — Anœmia splenica und infektiöses granulom. *Virchows Archiv für den Pathol. Anatomie*, 1911, t. 204, pp. 393-410.

PALLASSE, RHENTER et SANTY. — Lymphogranulomatose et grossesse. *Soc. Nat. de Méd. et des Sc. Méd. de Lyon*, 6 juill. 1932. *Lyon Méd.*, 1932.

PALTAUF (R.). — Ueber die Eintrettspforte des Virus der lymphogranulomatose. *Wiener Klinische Wochens.*, 4 avril 1929, 42, n° 14, pp. 437-439.

PAVIOT (J.), DECHAUME (J.), CROIZAT (P.) et LEVRAT (M.). — Granulome malin à évolution paraplégique. *Lyon Méd.*, 15 mai 1932, n° 20, 64^e année., t. 149, pp. 620-623.

PAVIOT (J.), LEVRAT (M.) et JARRICOT (H.). — Observation anatomo-clinique d'un cas de granulome malin. Grossesse intercurrente. Sténose des grosses bronches. *Lyon Méd.*, 23 oct. 1932, n° 43, p. 437, LXIV^e année, t. CL.

— Un cas de granulome malin à forme de septicémie subaiguë. *Lyon Méd.*, 16 oct. 1932, n° 42, LXIV^e an., t. CL.

PETRIGNANI (R.). — Lymphogranulomatose primitive du sein. *Soc. Anat. Paris*, 6 mars 1930. *Annales d'Anat. pathol. et d'Anat. normale médico-chir.*, 1930, pp. 360-364.

PILKINGTON. — Angine agranulocytaire ; complication de la maladie de Hodgkin. *The Lancet*, t. CCXXII, 18 juin 1932, p. 1307.

PRIEUR (R.). — La maladie de Sternberg. *Th. Paris*, 1924.

PRUVOST (P.) et DIDIER-HESSE. — Lymphogranulomatose avec pleurésie séro-fibrineuse récidivante. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 janv. 1928. *Bull. et Mém.*, 1928, I, pp. 48-51.

- PUECH, VIDAL et ANSELME-MARTIN. — Adénie éosinophilique prurigène et fébrile, symptomatique d'une tuberculose pulmonaire. *Arch. Soc. des Sc. Méd. et biol.* Montpellier, 1^{er} janv. 1932, 13^e an., fasc. 1, pp. 61-67.
- RAMOND (F.), CHÈNE (P.) et SOULES (F.). — Un cas de lymphogranulome malin. Son origine cancéreuse. *Arch. des Mal. de l'Appar. digestif et mal. nutrition*, Paris, juin 1930, 20, n° 6, pp. 680-687.
- REINSBERG (V.) et KADLICKY (R.). — Lymphogranulomatosis cutis et conjunctivae bulbi. *Acta dermato-venereologica*, 5, 1924, pp. 477-489, 5 grav. in texte.
- RICION, FLORENTIN et GIRARD. — Remarques sur deux formes anatomo-cliniques de la granulomatose maligne. *Commun. au XXII^e Congrès Franç. de Méd.*, Paris, oct. 1932.
- ROUBIER (Ch.). — Lymphogranulomatose maligne et dilatation des bronches. *Journ. de Méd. de Lyon*, 1932, p. 521.
- RUIZ (R.). — Une nouvelle forme clinique de la maladie de Hodgkin-Paltauf-Sternberg : la granulomatose à forme addisonienne. *Revista Sud-Americana de Endocrinologia-Immunologia y quimioterapia*, t. XIV, n° 8, juill.-août 1931, Buenos-Aires.
- SAALFELD (U.). — Zur Frage der Haut-Lokalisationen der Lymphogranulomatose. *Archiv für Dermatol. und Syphilis*, 1925, t. 148, pp. 158-165, 1 grav. in texte.
- SABRAZES (J.). — Lymphogranulomatose maligne et lymphogranulome bénin inguinal. *Questions Méd. d'actualité*, janv. 1931, I, n° 1.
- Histogénèse et diagnostic histologique du lymphosarcome. *Gaz. hebdomadaire des Sc. Méd. Bordeaux*, n° 30, 22 juill. 1928 et *Journ. Méd. Franç.*, t. XVII, n° 1, janv. 1928, pp. 24-92. 2 microphotogr. in texte et bibliographie.
- SABRAZES (J.) et DUPÉRIÉ (R.). — Réticulo-endothéliosarcome de la rate. *C. R. Assoc. des Anatomistes*, 1929, pp. 454-464, 4 grav. in texte.
- SABRAZES (J.) et LAFON (C.). — Granulome de la lèvre à mastzellen et à éosinophiles chez un cheval. *Soc. biol.*, 3 déc. 1907, p. 715.

- SACHS (F.) et WOHLWILL (F.). — Systemerkrankungen des reticulo-endothelialen Apparats und Lymphogranulomatose. *Virchow's Archiv*, 1927, t. 264, pp. 640-667 (8 Textabbildungen).
- SARVAN (M.). — Les lésions pleuro-pulmonaires de la maladie de Hodgkin. *Th. Lyon*, 1921-22, n° 114.
- SCARZELLA (M.). — Sulle localizzazioni rare del linfofranguloma maligno. *Minerva Medica*, 17 mars 1930, année XXI, vol. I, n° 11.
- SCHOEFFER (H.) et HOROWITZ (A.). — Les accidents nerveux de la maladie de Sternberg. *Presse Méd.*, 22 mars 1930, n° 24, p. 403. —
- SCHULTZ (A.), WERMETER (F.) et PUHL (H.). — Eigentümliche granulomatige Systemerkrankung des Hämatopoietischen Apparates. *Virchows Archiv*, 1924, t. 252, pp. 519-549, 10 microphotos in texte.
- SLOBOZIANO (H.). — Le pancréas dans la maladie de Hodgkin. *Ann. de Méd.*, 1921, t. I, pp. 262-366 (2 fig. in texte).
- SPANGENBERG (J.). — Une nouvelle forme clinique de la granulomatose spléno-lombo-aortique. *Archivos Argentinos de Enfermedades del Apparato digestivo y nutricion*, an. 1929, n° 6, pp. 807-816.
- STERNBERG (C.). — Die Lymphogranulomatose. *Klinische Woch.* n° 12, 19 mars 1925, p. 529.
- Zur Frage der sogenannten atypischen Lymphogranulomatose. *Beiträge zur Pathol. Anat. u. zur Allgem. Pathol.*, 1931, Bd. 87, pp. 257-271, 6 fig. in texte.
- SWIRTSCHESKAJA (B.). — Ueber leukämische Retikulo-endotheliose. *Virchows Archiv.*, t. 267, 1928, pp. 456-476.
- SYMMERS (Douglas). — Signification clinique des lésions constatées dans la maladie de Hodgkin. *The American Journal of the Medical Sciences Philad.*, New-York, t. CLXVII, n° 2, fév. 1924 ; n° 3, mars 1924.
- Le mycosis fongoïde n'est pas une entité clinique, ni pathologique. *Archives of Dermatology and Syphilology* (Chicago), t. XXV, n° 1, janv. 1932.

- TAPIE (J.). — Quelques faits cliniques en faveur de l'origine infectieuse de la lymphogranulomatose maligne (Maladie de Sternberg). *Soc. Anat.*, 12 oct. 1931. *Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. normale médico-chir.*, t. VII, n° 7 bis, oct. 1931, p. 937.
- TASSOVATZ (B.). — Formes pleuro-pulmonaires de la lymphogranulomatose maligne. *Th. Strasbourg*, n° 6, 1928.
- TERPLAN (K.). — Ueber die Intestinale Forme der lymphogranulomatose. *Virchows Archiv für den Pathol. Anat.*, 1922, t. 237, pp. 241-264.
- Ueber eine Eigenartige granulom-ähnliche Systemerkrankung. *Verhandlungen der pathologische Gesellschaft*, t. 24, pp. 65-72, 1929. 6 Abbildungen in Text.
- TERPLAN (K) und MITTELBACH (M). — Beiträge uzur lymphogranulomatose und zu anderen eigenartigen verallgemeinerten Granulomen der lymphknote. Mit 26 textabbildungen. *Virchow Archiv für pathologischen anat.*, 271, 1929, pp. 759-866.
- TRAMUNTO (V.). — La granulomatose abdominale. *Il Morgagni*, 4 nov. 1928, *Anal. in Paris Médical*, 1929, I, p. 127.
- TSCHISTOWITSCH (T.) et BYKOWA (O.). — Retikuloze als eine Systemerkrankung der blutbildenden organe. *Virchows Archiv* 267, pp. 91-105, 1928.
- UEHLINGER (E.). — Aleukämische Reticuloze (bibliographie) *Beiträge zur pathol. anat. und zur allgemeinen Pathologie.*, Bd 83 1930, pp. 719-746 (5 fig. in texte.)
- URCHS (O.). — Beitrag zur Kasuistik der lymphogranulomatose. *Virchows Archiv für den Pathologischen Anatomie*, 1923, Bd 244, pp. 276-286.
- URECCHIA (C.) et GOIA (I.). — Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose de la moëlle. *Presse Méd.* n° 12, 9 févr. 1927, pp. 179-181.
- VASSILIU (T.). — L'ulcère lymphogranulomateux gastro-duodénal. (et bibliographie). *Le Sang* t. III 1929, pp. 257-276, (9 fig. in texte).
- Conception étiologique et pathogénique de la lymphogranulomatose tirée de l'étude expérimentale. *Rap-*

port à Soc. Anat. Paris 12 oct. 1931, *Annales Anat. Path.*, 1931, pp. 815-837.

VASSILIU (T.) et GOIA (I.). — La granulomatose maligne. La lymphogranulomatose ou maladie de Hodgkin-Paltauf-Sternberg. *Revue générale. Annales Anat. path. et Anat. normale médico-chir.*, t. IV, janv. 1927, n° 1, pp. 33-62, 9 microphotograph. in texte.

VIDAL (V.) et MARTIN (Anselme). — Granulomatose maligne ayant réalisé un syndrome d'Avellis du côté gauche et de Tapia du côté droit. *Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol.*, Montpellier, 1931-32, 13^e ann., janv. 32, fasc. 1, pp. 67-71.

VILLA (Luigi). — Contribution à l'étude de la morphogénèse des cellules de Sternberg dans la maladie de Hodgkin. *Rev. belge des Sc. Méd.*, t. I, juill.-août 1929, n° 7, pp. 593-596, 1 planche hors texte.

VOLTA (Della). — Lymphogranulomatose maligne avec aleucie hémorragique. *Archivio di Patologica et clinica Medica*, t. 7, 2-3 mai-juill. 1928.

WHIMANN (G.). — Fall von Reticulo-endotheliose. *Virchows Archiv für pathol. anat. und physiologie*, 1931, I Heft, pp. 181-193, 9 grav. in texte.

WALD (A.). — Beitrag zur Kenntnis der primär-isolierten malignen Granuloms des Dünndarms. *Centralbl. für allg. Pathol. und Path. Anat.*, Iena, 10 janv. 1930, 47, n° 7, pp. 225-233.

WARTHIN. — The genetic neoplastic relationship and Hodgkin's Disease, aleukoemic and leukemic lymphoblastoma, and micosis fungoides. *Ann. of Surgery*, janv. 1931-93, n° spécial, pp. 153-161.

WEBER (H.). — Lungen-lymphogranulome. *Beiträge zur Path. Anat. u. zur allg. pathol.*, Iena, 1930, t. 84, pp. 1-32.

WEBER (Parkes). — La lymphogranulomatose maligne ou granulomatose de Hodgkin et la question du sarcome de Hodgkin. *Strasbourg Méd.*, 1926, 84^e année, t. I, fasc. 1, pp. 255-258, 2 fig. in texte.

WEBER (Parkes) and DOVE. — A case of Pruritus in Hodgkin's Disease Lymphogranulomatosis pruriginosa. *Britisch*

Journal of Dermatology and Syphilis, vol. XXX, janv.-mars 1918, pp. 15-22.

WEISMANN-NETTER. — La lymphogranulomatose maligne : maladie frontière. *Semaine des Hôp. de Paris*, 15 fév. 1932, n° 3, p. 80.

WHITTIRIGTON. — Maladie de Hodgkin aiguë avec participation des glandes internes et fièvre à rechute. *Quar. Journ. of Medicine*, janv. 1916.

WIERIG (B.). — Ueber lymphogranulomatose. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*, Bd 61, p. 567.

ZAITSEVA (A. S.). — Clinique et pathogénie des leucémies aiguës. 3^e cas : Réticulose aleucémique aiguë. *Journal dlia oussoverchenstvow, Vatchei*, t. VI, 1928.

ZIEGLER (K.). — Das maligne Lymphom (Malignes granulom., Hadgkinsche Krankheit). *Ergebnisse der chirurgie und orthopodie*, 1911, pp. 37-52.

— Die lymphogranulomatose. Das maligne Granulome. Die Hodgkinsche Krankheit. Mit 19 Abbildungen. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkande*, 1927, pp. 46-82.

— Die Hodgkinsche Krankheit, 1911, Iena.

Table des Matières

INTRODUCTION	11
--------------------	----

Première Partie

CARACTÈRES ANATOMO-CLINIQUES GÉNÉRAUX DE LA GRANULOMATOSE MALIGNE

PREMIER CHAPITRE : <i>Caractères cliniques du granulome malin : l'adénie éosinophilique prurigène</i>	17
I. Période de début	18
II. Période d'état	18
III. Evolution	21
IV. Valeur diagnostique du syndrome clinique	21
DEUXIÈME CHAPITRE : <i>Caractères histologiques du granulome malin</i>	25
I. Etude analytique des éléments histologiques du granulome malin	26
II. Valeur diagnostique des principaux constituants du granulome malin	28
1. L'éosinophilie tissulaire	29

2. La fibrose	30
3. Valeur diagnostique de la cellule de Sternberg	33
III. Etude synthétique de la lésion granulomateuse : valeur diagnostique du complexe histologique	41
1. Le polymorphisme du nodule granulomateux	42
2. La question du minimum des signes histologiques	44
TROISIÈME CHAPITRE : <i>Conclusion</i>	45

Deuxième Partie

LES FORMES CLINIQUES ANORMALES DE LA GRANULOMATOSE MALIGNE

PREMIER CHAPITRE : <i>Formes nerveuses</i>	49
DEUXIÈME CHAPITRE : <i>Formes osseuses</i>	55
TROISIÈME CHAPITRE : <i>Formes localisées superficielles à type de tumeurs</i>	61
QUATRIÈME CHAPITRE : <i>Formes abdominales ganglionnaires et adéno-viscérales</i>	67
CINQUIÈME CHAPITRE : <i>Formes spléniques</i>	75
SIXIÈME CHAPITRE : <i>Formes digestives</i>	85
SEPTIÈME CHAPITRE : <i>Formes médiastinales</i>	101
HUITIÈME CHAPITRE : <i>Formes respiratoires</i>	105
NEUVIÈME CHAPITRE : <i>Formes cutanées</i>	115
DIXIÈME CHAPITRE : <i>Conclusions</i>	123

Troisième Partie

**LA GRANULOMATOSE MALIGNE,
SES FORMES HISTOLOGIQUEMENT ATYPIQUES,
SES MALADIES VOISINES**

GÉNÉRALITÉS : *Généralités sur le système réticulo-
endothélial et ses réactions pathologiques..* 133

PREMIÈRE DIVISION : *Le problème des formes
histologiquement atypiques de la granulo-
matose maligne* 139

PREMIER CHAPITRE : *Granulomatose maligne et tu-
meurs du système réticulo-endothélial. — La
question des formes néoplasiques de la ma-
ladie de Paltauf-Sternberg* 141

I. Granulome malin et néoplasmes réticulo-
conjonctifs 142

1) Lymphosarcome 142

2) Plasmocytome 145

3) Réticulo-sarcome 147

4) Autres réactions tumorales du système
réticulo-endothélial 151

II. La question des formes atypiques, pseu-
do-néoplasiques, de la maladie de Pal-
tauf-Sternberg 152

1) L'association de sarcome et de granu-
lome malin. Le problème de la nature
néoplasique de la maladie de Stern-
berg 153

2) La cellule de Sternberg n'est pas une
cellule néoplasique 156

3) Granulomatoses malignes atypiques et polymorphisme histologique des sarcomes	157
4) Granulosarcomatose et aspects histologiques normaux pseudo-sarcomateux du granulome malin	159
5) Conclusion	160

DEUXIÈME CHAPITRE : <i>Granulomatose maligne et réactions hyperplasiques ou inflammatoires du système réticulo-endothélial. — Réticulo-endothélioses et granulomatoses</i>		161
I. Réticulo-endothélioses		162
1) Définition et historique		162
2) Réticulo-endothélioses de réserve		164
3) Réticulo-endothélioses de réaction infectieuse		165
4) Réticulo-endothélioses hyperplasiques pures. Etude générale		167
a) anatomique		167
b) clinique		170
c) Signification		171
5) Granulome malin et réticulo-endothélioses		174
II. Granulomes et granulomatoses		177
III. Mycosis fongoïde		179
IV. La question des formes atypiques de la maladie de Paltauf-Sternberg		182
1) Réticulo-endothélioses et granulomatoses atypiques		182

2) Granulomatoses atypiques et formes « initiales, jeunes » de la maladie de Sternberg	186
3) Le diagnostic de granulome malin ne doit pas être un diagnostic d'exclusion.	188
4) La spécificité de la granulomatose ma- ligne. — La cellule de Sternberg n'est pas un macrophage	189
V. Conclusion	191

TROISIÈME CHAPITRE : *Granulomatose maligne et
réactions hématopoiétiques du système réti-
culo-endothélial*

I. Granulomatose maligne et lymphadéno- ses	196
II. Granulomatose maligne et myéloses	199
A. Les réactions myéloïdes dans le granu- lome malin	200
1) La réaction myéloïde tissulaire du granulome malin	200
2) La cellule de Sternberg est-elle un mégacaryocyte ?	203
3) Les réactions myéloïdes sanguines dans la maladie de Sternberg	207
4) Signification des réactions myéloïdes du granulome malin	208
B. L'association du granulome malin et de leucémie myéloïde	209
C. Granulome malin et réticulo-myéloses aleucémiques mégacaryocytaires. La question des formes myéloïdes de la granulomatose maligne	212
D. Conclusions	216

QUATRIÈME CHAPITRE : *Conclusions*

219

DEUXIÈME DIVISION : <i>Les variations normales de la formule histologique du granulome malin</i>	221
PREMIER CHAPITRE : <i>Les formes histologiques d'évolution</i>	223
I. Les tableaux histologiques initiaux du granulome malin	225
II. Les aspects histologiques du nodule granulomateux, à la période d'état	227
DEUXIÈME CHAPITRE : <i>Les formes associées à la tuberculose et aux infections aiguës</i>	229
I. Granulome malin et infections aiguës ...	230
II. L'association de la tuberculose au granulome malin	231
A. Etude anatomique	232
B. Etude histologique	232
1) L'association de la tuberculose et de la granulomatose maligne modifie respectivement les lésions de chacune d'elles	233
2) La granulomatose maligne peut-elle réaliser, en dehors du bacille de Koch, les lésions de la tuberculose ? Les aspects pseudo-tuberculeux du granulome malin	234
C. Etude clinique	237
TROISIÈME CHAPITRE : <i>Les formes modifiées par la thérapeutique</i>	239
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	243
BIBLIOGRAPHIE	247

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

